

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004年9月2日 (02.09.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/074298 A1(51) 国際特許分類:  
69/42, 18/32, 63/692, 73/10

C07F 9/09, C08G

(74) 代理人: 鈴木 俊一郎 (SUZUKI, Shunichiro); 〒1410031  
東京都品川区西五反田七丁目13番6号 五反田山  
崎ビル6階 鈴木国際特許事務所 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/001794

(22) 国際出願日: 2004年2月18日 (18.02.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2003-040154 2003年2月18日 (18.02.2003) JP

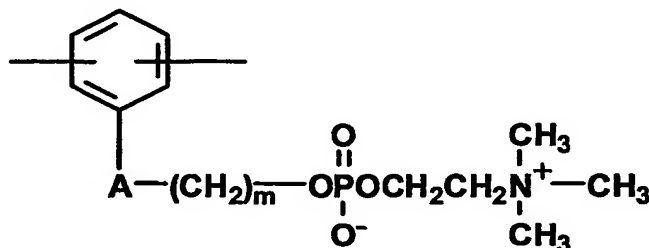
18 Aug 05

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 学校法人  
東海大学 (TOKAI UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒1510063  
東京都渋谷区富ヶ谷二丁目28番4号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 長瀬 裕 (NA-  
GASE, Yu) [JP/JP]; 〒2591207 神奈川県平塚市北金目  
1117 東海大学内 Kanagawa (JP). 奥 正敬 (OKU,  
Masataka) [JP/JP]; 〒2591207 神奈川県平塚市北金目  
1117 東海大学内 Kanagawa (JP). 石原 一彦 (ISHI-  
HARA, Kazuhiko) [JP/JP]; 〒1810011 東京都三鷹市井  
口5丁目8番17号 Tokyo (JP). 岩崎 泰彦 (IWASAKI,  
Yasuhiko) [JP/JP]; 〒2060013 東京都多摩市桜ヶ丘4丁  
目32番7号 Tokyo (JP).(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が  
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,  
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,  
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,  
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,  
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が  
可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,  
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG,  
KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH,  
CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU,  
MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).添付公開書類:  
— 国際調査報告書2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。(54) Title: COMPOUND HAVING PHOSPHORYLCHOLINE GROUP, POLYMER THEREOF, AND PROCESS FOR PRODUC-  
ING THE SAME

(54) 発明の名称: ホスホリルコリン基を有する化合物、その重合体ならびにその製造方法



(II)

(57) Abstract: A specific compound  
having a phosphorylcholine group;  
and a polymer characterized by  
containing at least 1 mol% repeating  
units having a phosphorylcholine  
group which are represented by the  
following general formula (II) and by  
having a number-average molecular  
weight of 1,000 or higher. In the  
formula (II), A represents a bond  
selected among a single bond, -O-,  
-COO-, -OOC-, -CONH-, -NH-,-NHCO-, -NR<sup>2</sup>-, and -CH<sub>2</sub>O-; R<sup>2</sup> represents C<sub>1-6</sub> alkyl; and m is an integer of 1 to 12.

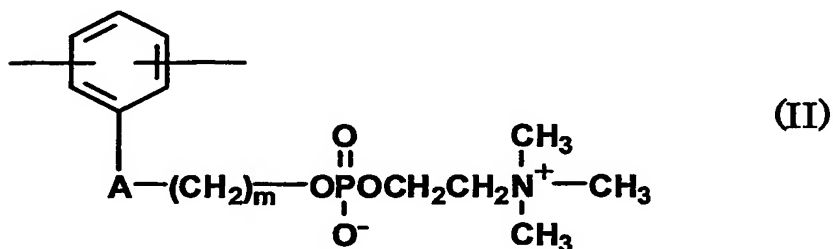
[続葉有]



## (57) 要約:

本発明の化合物は、ホスホリルコリン基を有する特定の化合物であり、

本発明の重合体は、下記一般式 (II) で示される、ホスホリルコリン基を有する繰り返し単位を少なくとも 1 モル% の量で含有し、数平均分子量が 1,000 以上であることを特徴としている；



式 (II) 中、A は単結合、 $\text{---O---}$ 、 $\text{---COO---}$ 、 $\text{---OOC---}$ 、 $\text{---CONH---}$ 、 $\text{---NH---}$ 、 $\text{---NHCO---}$ 、 $\text{---NR}^2\text{---}$ 、 $\text{---CH}_2\text{O---}$  から選ばれるいずれかの結合を表し、 $\text{R}^2$  は炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を表し、m は 1 ~ 12 の整数を表す。

## 明 細 書

ホスホリルコリン基を有する化合物、その重合体ならびにその製造方法

## 5 技術分野

本発明は、ホスホリルコリン基を有する新規な化合物、該化合物を原料として用い重合反応を行うことにより得られるホスホリルコリン基を側鎖に有する新規な重合体およびその製造方法に関する。

## 10 背景技術

従来、人工臓器や医療用デバイスを生体と接触させた状態で使用すると、生体の自己防御反応により、血液凝固、炎症、カプセル化などの生体に対する顕著な影響が現れることが知られていた。これは、人工臓器や医療用デバイスを構成する材料へのタンパク質の吸着現象を起点とした一連の生体活性化反応の結果である。したがって、このような人工臓器や医療用デバイスを用いた治療を行う場合には、ヘパリンなどの抗血液凝固剤や免疫抑制剤のような薬剤を併用しなければならないのが現状である。

しかしながら、治療期間が長期にわたり、さらに患者の高齢化が進むに連れ、これら薬剤の影響が副作用として現れてくるという問題が指摘されてきている。

20      このような問題を解決すべく生体適合性材料という一連の医療用材料の開発が進んでおり、これらの中でも特に顕著な生体適合性を示す材料として、生体膜表面の構造に着目してリン脂質極性基であるホスホリルコリン基を担持させたポリマーである、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン(MPC)の単独重合体あるいは他のモノマーとの共重合体（以下、単にMPCポリマーと

もいう。)が開発されている(石原ら: Polymer Journal 誌、22 巻、355 頁、1990 年)。

MPC はメタクリル酸エステルであり、その単独重合体は水溶性であるが、様々なビニルモノマーと共重合させることにより非水溶性とすることができ、医療  
5 デバイス表面を処理するのに好適な構造にすることができる。

この MPC ポリマーを材料表面に被覆することで、抗血液凝固剤を使用しない場合でも血液凝固を抑えることができ、さらに皮下への埋植試験で極めて高い生体適合性を示すことが知られている(石原ら: 外科、61 巻、132 頁、1999 年)。  
10 MPC ポリマーはこの特長を生かして、すでに臨床応用されている医療デバイスの表面被覆剤として欧米で使用されているほか、国内でもデバイスの認可がなされてきており、今後の医療におけるデバイスの有効性を飛躍的に向上させ、さらに患者の生活の質の向上につながるものと期待されている。

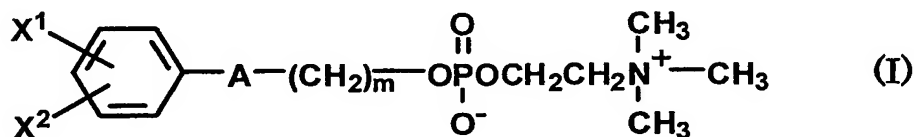
しかしながら、MPC 自体が親水性であること、さらに、MPC とビニルモノマーとの共重合体の場合においても柔軟な主鎖構造の影響があることから、オート  
15 クレーブ滅菌に耐えうる耐熱性、耐加水分解性、機械的強度の点でいまだ完全とはいえず、上記 MPC ポリマーの優れた生体適合性および加工性を維持しつつ、耐熱性、耐加水分解性、機械的強度を改善した新たな材料の出現が望まれている。

## 20 発明の開示

本発明者らは、このような状況に鑑みて、鋭意検討した結果、ホスホリルコリン基を有する特定の新規化合物を合成し、該化合物を原料として重合反応を行うことにより機械的強度、耐加水分解性、耐熱性、生体適合性に優れた新規重合体を得ることができることを見出し、本発明を完成させるに至った。

すなわち、本発明は、優れた生体適合性および加工性を維持しつつ、耐熱性、耐加水分解性、機械的強度を改善した重合体およびその製造方法、ならびにその出発原料となる化合物を提供することを目的としている。

具体的には、本発明に係るホスホリルコリン基を有する化合物は、下記一般式 (I) で示される化合物である。



式 (I) 中、 $\text{X}^1$  および  $\text{X}^2$  はともに、アミノ基であるかまたは  $-\text{COOR}^1$  で示される基を表し、 $\text{R}^1$  は同一でも異なってもよく水素原子またはカルボキシル基の保護基を表し、A は単結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{OOC}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}-$ 、 $-\text{NR}^2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$  から選ばれるいずれかの結合を表し、 $\text{R}^2$  は炭素数 1 ～ 6 のアルキル基を表し、 $m$  は 1 ～ 12 の整数を表す。

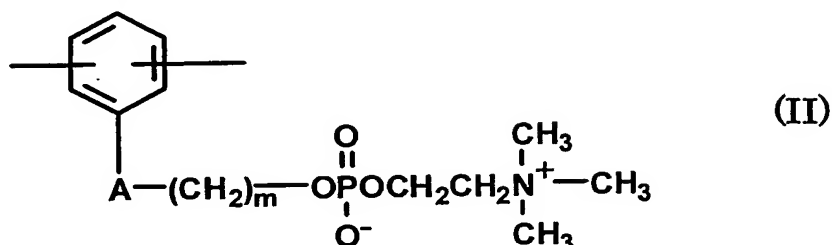
前記ホスホリルコリン基を有する化合物は、前記  $\text{X}^1$  および  $\text{X}^2$  がともにアミノ基である、ジアミン化合物であることが好ましい。

また、前記ホスホリルコリン基を有する化合物は、前記  $\text{X}^1$  および  $\text{X}^2$  がともに、 $-\text{COOR}^1$  で示される基であり、かつ、 $\text{R}^1$  がともに水素原子である、ジカルボン酸化合物であることも好ましい。

また、前記ホスホリルコリン基を有する化合物は、前記  $\text{X}^1$  および  $\text{X}^2$  がともに、 $-\text{COOR}^1$  で示される基であり、かつ、 $\text{R}^1$  が同一でも異なってもよく、炭素数 1 ～ 6 のアルキル基、置換もしくは無置換のアリールメチル基、環状エーテル残基、アルキルシリル基またはアルキルフェニルシリル基のいずれかである、ジカルボン酸化合物であってもよい。

本発明に係る重合体は、下記一般式 (II) で示される、ホスホリルコリン基

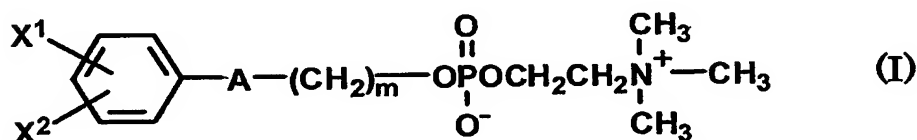
を有する繰り返し単位を少なくとも 1 モル%の量で含有し、数平均分子量が 1,000 以上であることを特徴としている。



- 式 (II) 中、A は単結合、 $-O-$ 、 $-COO-$ 、 $-OOC-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-NR^2-$ 、 $-CH_2O-$  から選ばれるいずれかの結合を表し、 $R^2$  は炭素数 1 ～ 6 のアルキル基を表し、m は 1 ～ 12 の整数を表す。

前記重合体は、その主鎖骨格にアミド結合、エステル結合、ウレタン結合、ウレア結合、イミド結合から選ばれる少なくとも 1 種を有する重合体であることが好ましい。

- 10 本発明に係る重合体の製造方法は、下記一般式 (I) で示される、ホスホリルコリン基を有する化合物と、他の重合性モノマーとを、重縮合あるいは重付加反応させることを特徴としている。



- 式 (I) 中、 $X^1$  および  $X^2$  はともに、アミノ基であるかまたは  $-COOR^1$  で示される基を表し、 $R^1$  は同一でも異なってもよく水素原子またはカルボキシル基の保護基を表し、A は単結合、 $-O-$ 、 $-COO-$ 、 $-OOC-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-NR^2-$ 、 $-CH_2O-$  から選ばれるいずれかの結合を表し、 $R^2$  は炭素数 1 ～ 6 のアルキル基を表し、m は 1 ～ 12 の整数を表す。

前記他の重合性モノマーは、ジカルボン酸、ジカルボン酸誘導体、テトラカ

ルボン酸二無水物、ジイソシアナート化合物、ジアミン化合物、ジオール化合物から選ばれる少なくとも1種であることが好ましい。

#### 図面の簡単な説明

5 第1図は、ヒトPRP接触後のPA-1薄膜表面の電子顕微鏡写真（2,000倍）である。

第2図は、ヒトPRP接触後のPA-2薄膜表面の電子顕微鏡写真（2,000倍）である。

10 第3図は、ヒトPRP接触後のPA-3薄膜表面の電子顕微鏡写真（2,000倍）である。

第4図は、ヒトPRP接触後のPA-4薄膜表面の電子顕微鏡写真（2,000倍）である。

第5図は、ヒトPRP接触後のPA-5薄膜表面の電子顕微鏡写真（2,000倍）である。

15 第6図は、ヒトPRP接触後のPA-6薄膜表面の電子顕微鏡写真（2,000倍）である。

第7図は、ヒトPRP接触後のPA-7薄膜表面の電子顕微鏡写真（2,000倍）である。

20 第8図は、ヒトPRP接触後のPA-8薄膜表面の電子顕微鏡写真（2,000倍）である。

第9図は、ヒトPRP接触後のPUU-1薄膜表面の電子顕微鏡写真（2,000倍）である。

第10図は、ヒトPRP接触後のPUU-2薄膜表面の電子顕微鏡写真（2,000倍）である。

第 1 1 図は、ヒト P R P 接触後の P U U - 3 薄膜表面の電子顕微鏡写真 (2,000 倍) である。

第 1 2 図は、ヒト P R P 接触後の P A - 0 薄膜表面の電子顕微鏡写真 (2,000 倍) である。

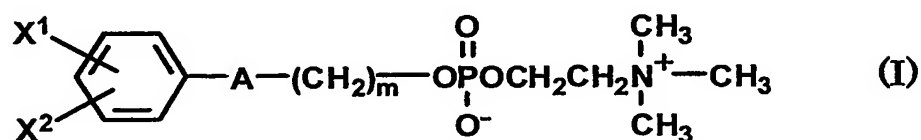
5 第 1 3 図は、ヒト P R P 接触後の P U - 0 薄膜表面の電子顕微鏡写真 (2,000 倍) である。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明について具体的に説明する。

#### 10 <ホスホリルコリン基を有する化合物>

本発明に係るホスホリルコリン基を有する化合物は、下記一般式 (I) で示される化合物である。



式 (I) 中、 $\text{X}^1$  および  $\text{X}^2$  はともに、アミノ基であるかまたは  $-\text{COOR}^1$  で示される基を表し、 $\text{R}^1$  は同一でも異なってもよく水素原子またはカルボキシル基の保護基を表し、A は単結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{OOC}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NR}^2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$  から選ばれるいずれかの結合、好ましくは  $-\text{O}-$  または  $-\text{COO}-$  を表し、 $\text{R}^2$  は炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を表し、m は 1 ~ 12 の整数、好ましくは 1 ~ 6 の整数を表す。

20 なお、前記一般式 (I) 中、A が  $-\text{NR}^2-$  で表される場合、 $\text{R}^2$  で表される炭素数 1 ~ 6 のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル



基などが挙げられる。

該ホスホリルコリン基を有する化合物として、具体的には、前記一般式 (I) の  $X^1$  および  $X^2$  がともにアミノ基である、ジアミン化合物、あるいは、前記一般式 (I) の  $X^1$  および  $X^2$  がともに  $-COOR^1$  で示される基である、ジカルボン酸

5 化合物が挙げられる。

なお、前記一般式 (I) 中、 $X^1$  および  $X^2$  がともに  $-COOR^1$  で表される基の場合、すなわち、本発明のホスホリルコリン基を有する化合物がジカルボン酸化合物である場合、2つの  $R^1$  は同一でも異なってもよく水素原子またはカルボキシル基の保護基を表す。これらのうち、本発明では2つの  $R^1$  はともに水素原子

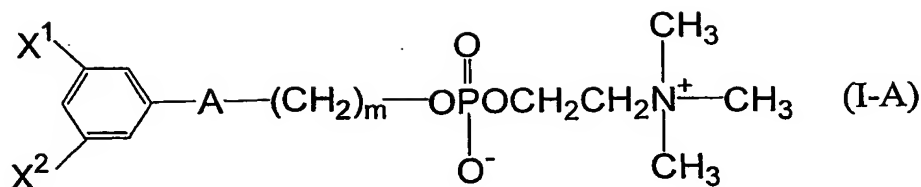
10 であるか、あるいは、ともにカルボキシル基の保護基であることが好ましい。

さらに、2つの  $R^1$  がともにカルボキシル基の保護基である場合には、該  $R^1$  は同一でも異なってもよく、メチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基などの炭素数1～6のアルキル基；ベンジル基、p-メチルベンジル基、m-エチルベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニ

15 トロベンジル基、m-クロロベンジル基、1,4-ジメトキシベンジル基、ベンズヒドリル基、ジ-(p-メトキシフェニル)メチル基、トリチル基などの置換あるいは無置換のアリールメチル基；テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基、1,4-ジオキサソ-2-イル基などの環状エーテル残基；トリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニル

20 シリル基などのアルキルシリル基またはアルキルフェニルシリル基などが例示される。

さらに、該ホスホリルコリン基を有する化合物は、好ましくは下記一般式 (I-A) で示される化合物である。

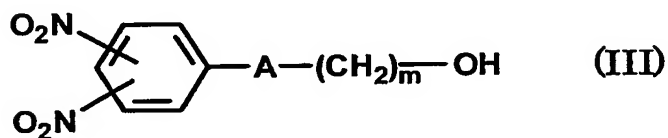


なお、上記一般式 (I-A) 中、 $\text{X}^1$ 、 $\text{X}^2$ 、A、m は、それぞれ一般式 (I) で定義したのと同じものを示す。

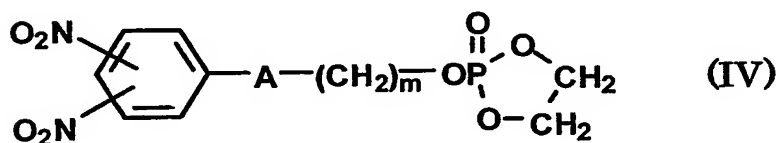
#### 《ジアミン化合物の製造》

- 5 前記一般式 (I) で示されるホスホリルコリン基を有する化合物のうち、 $\text{X}^1$  および  $\text{X}^2$  がともにアミノ基であるジアミン化合物（以下、単に本発明のジアミン化合物ともいう。）は、具体的には、たとえば、以下に述べる方法により製造することができる。

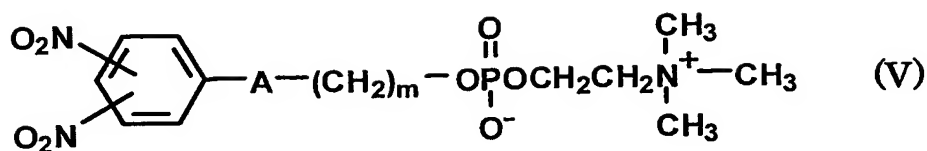
- すなわち、下記一般式 (III) で示されるヒドロキシル基を有するジニトロ化合物と、2-クロロ-2-オキソ-1, 3, 2-ジオキサホスホラン（以下、COP ともいう。）とを反応させ、



下記一般式 (IV) で示されるホスホリル基を有するジニトロ化合物を合成し、



- 15 このジニトロ化合物 (IV) をトリメチルアミンと反応させ、下記一般式 (V) で示されるホスホリルコリン基を有するジニトロ化合物を合成し、



次に、この一般式 (V) の化合物のニトロ基を還元することにより、前記一般式 (I) で示されるホスホリルコリン基を有する化合物のうち、 $\text{X}^1$  および  $\text{X}^2$  がともにアミノ基であるジアミン化合物を合成することができる。

- 5     なお、前記一般式 (III) ~ (V) 中、A、m は、それぞれ一般式 (I) で定義したのと同じものを示す。

ここで、前記一般式 (III) で示されるヒドロキシル基を有するジニトロ化合物は、後述する実施例 1、実施例 4 に示す方法などにより市販の化合物から公知の反応を用いて容易に合成することができる。

- 10     前記一般式 (III) のジニトロ化合物と COP との反応は、該ジニトロ化合物 (III) : COP が 1 : 1 ~ 1 : 5 モルとなるように仕込み、発生する塩化水素を捕捉するためにトリエチルアミンなどの第 3 級アミンの存在下で行うか、不活性ガスを反応系内に吹き込み、塩化水素を系外に除去しながら行うことが好ましい。

- 15     次の一般式 (IV) のジニトロ化合物とトリメチルアミン (以下、TMA ともいう。) との開環付加反応では、該ジニトロ化合物 (IV) : TMA が 1 : 1 ~ 1 : 5 モルとなるように仕込むことが好ましい。

- 20     その後のニトロ基の還元反応は、ジボラン、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムナトリウム、水素化ジアルコキシアルミニウムナトリウム、水素化ジエチルアルミニウムナトリウムなど、通常、用いられる還元剤と反応させることにより容易に進行する。なお、この場合、塩化錫などの触媒存在下で行うことにより反応は好適に進行する。また、水素ガ

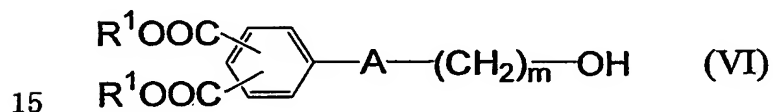
ス雰囲気下でニッケル、白金、パラジウム、ロジウムなどの金属を触媒とした接触還元を行うことも可能である。

- 上記いずれの反応も常圧または加圧下で適当な溶媒中で行うことが望ましく、溶媒としては反応に関与しないものであればいずれでもよく、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン、ベンゼン、トルエンなどを例示することができる。反応温度は、 $-100^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-50^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ の範囲である。

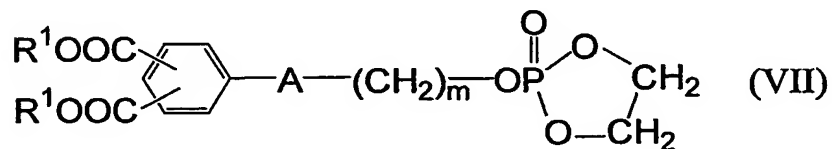
#### 《ジカルボン酸化合物の製造》

- 前記一般式 (I) で示されるホスホリルコリン基を有する化合物のうち、 $\text{X}^1$  および  $\text{X}^2$  がともに  $-\text{COOR}^1$  で示される基であるジカルボン酸化合物（以下、単に本発明のジカルボン酸化合物ともいう。）は、具体的には、たとえば、以下に述べる方法により製造することができる。

すなわち、下記一般式 (VI) で示されるヒドロキシル基を有するジカルボン酸化合物と、COP とを反応させ、



下記一般式 (VII) で示されるホスホリル基を有するジカルボン酸化合物を合成し、



- この化合物 (VII) を TMA と反応させることにより、本発明のジカルボン酸化合物を合成することができる。

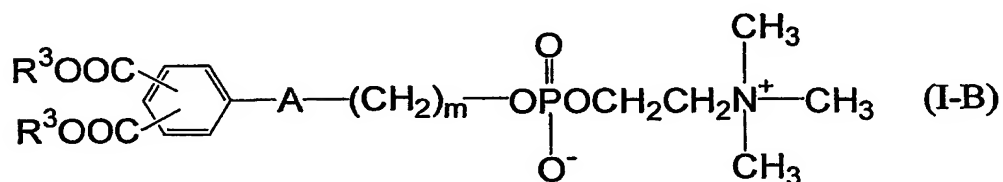
なお、前記一般式 (VI) ~ (VII) 中、 $\text{R}^1$  は同一でも異なってもよく水素原

子またはカルボキシル基の保護基を表し、A、mは、それぞれ一般式（I）で定義したのと同じものを示す。

ここで、前記一般式（VI）で示されるヒドロキシル基を有するジカルボン酸化合物は、後述する実施例2、実施例3に示す方法などにより市販の化合物から公知の反応を用いて容易に合成することができる。

なお、前記化合物（VI）とCOPとの反応、次の前記化合物（VII）とTMAとの開環付加反応の仕込み比、反応条件などは、それぞれ前述したジアミン化合物の製造の場合と同様である。

また、一般式（I）の $X^1$ および $X^2$ がともに $-COOR^1$ であり、かつ、 $R^1$ が双方とも水素原子の場合、すなわち、本発明のジカルボン酸化合物が2つのカルボキシル基を有する場合には、前述の方法で、前記一般式（I）のうち $X^1$ および $X^2$ がともに $-COOR^1$ であり、 $R^1$ がカルボキシル基の保護基であるジカルボン酸化合物、すなわち、下記一般式（I-B）の化合物を合成し、このジカルボン酸化合物（I-B）の保護基 $R^3$ を適当な脱保護反応により水素原子に置換することにより得ることもできる。



式（I-B）中、 $R^3$ はカルボキシル基の保護基を表し、A、mはそれぞれ一般式（I）で定義したのと同じものを示す。

前記一般式（I）、（I-B）、（VI）および（VII）において $R^1$ または $R^3$ で表されるカルボキシル基の保護基としては、上記の反応において安定に存在し、脱保護反応において他の部位を損なうことなく除去できるものが選択される。

この要件を満たすカルボキシル基の保護基としては、前述した、炭素数1～

6 のアルキル基、置換あるいは無置換のアリールメチル基、環状エーテル残基、アルキルシリル基またはアルキルフェニルシリル基などが好ましく挙げられる。

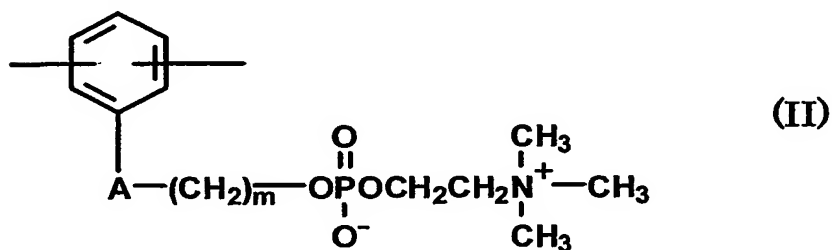
上記のカルボキシ基の保護基は、公知の方法（たとえば、T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition", John Wiley & Sons, New York, 1999 年, p. 372-431 参照）によって対応する前駆体化合物に導入して得られる。

また、前記脱保護反応は、用いられる保護基の種類に応じて公知の方法により行うことができる（たとえば、T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition", John Wiley & Sons, New York, 1999 年, p. 372-431 参照）。

#### ＜重合体およびその製造方法＞

##### 《ホスホリルコリン基を側鎖に有する重合体》

本発明に係る重合体は、下記一般式 (II) で示される、ホスホリルコリン基を有する繰り返し単位を少なくとも 1 モル% の量で含有し、数平均分子量が 1,000 以上であることを特徴としている。



式 (II) 中、A、m はそれぞれ一般式 (I) で定義したのと同じものを示す。

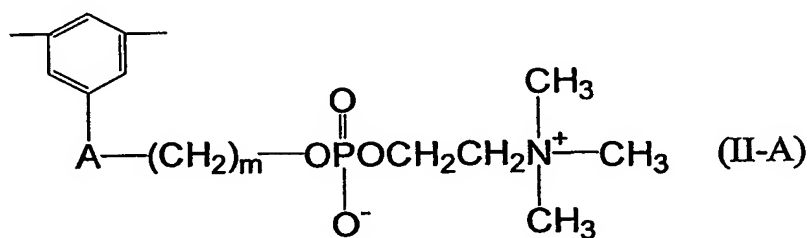
なお、本明細書において、「重合体」とは、単独重合体および共重合体を含む広義の意味で用いられ、共重合体の場合には、ランダム共重合体、ブロック共重合体、グラフト共重合体のいずれであってもよい。

前記重合体の数平均分子量は、通常 1,000 以上であり、好ましくは 5,000 以

上、より好ましくは 10,000～500,000 の範囲であることが機械的強度や耐熱性、安定性の点で望ましい。該数平均分子量は、ポリスチレン換算によるゲルパーミエーションクロマトグラフィーによって測定される。

また、前記重合体は、前記一般式 (II) で示される、ホスホリルコリン基を  
 5 有する繰り返し単位を少なくとも 1 モル%の量で含有することが生体適合性を  
 発現させるために必要であり、用途によってさらに優れた生体適合性の付与が  
 必要な場合には、5 モル%以上、より好ましくは 5～50 モル%の量で含有す  
 ることが望ましい。前記重合体における前記一般式 (II) で示されるホスホリ  
 ルコリン基を有する繰り返し単位の含有率は、後述する重合反応において原料  
 10 モノマーとして用いられる本発明のホスホリルコリン基を有する化合物の仕込  
 み比を調節することで容易にコントロールできる。

なお、前記ホスホリルコリン基を有する繰り返し単位は、具体的には下記一  
 般式 (II-A) で示される繰り返し単位であることが好ましい。



15 上記式 (II-A) 中、A、m はそれぞれ一般式 (I) で定義したのと同じもの  
 を示す。

さらに、上記重合体は、その主鎖骨格にアミド結合、エステル結合、ウレタ  
 ン結合、ウレア結合、イミド結合から選ばれる少なくとも 1 種を有することが  
 好ましい。

## 20 《重合体の製造方法》

本発明の重合体は、前記一般式 (I) で示されるホスホリルコリン基を有す

る化合物を原料モノマーとして、他の重合性モノマーと共に通常の重縮合または重付加反応を行うことにより、製造することができる。なお、本明細書中「他の重合性モノマー」とは、前記一般式（I）で示されるホスホリルコリン基を有する化合物以外のモノマーであって、これと重合可能なモノマーを意味する。

- 5      具体的には、前記他の重合性モノマーとして、ジカルボン酸、ジカルボン酸誘導体、テトラカルボン酸二無水物、ジイソシアナート化合物、ジアミン化合物、ジオール化合物などが挙げられ、これらから選ばれる少なくとも1種を用いることが好ましい。

- すなわち、上記の重縮合または重付加反応において、本発明のジアミン化合物を用いた場合、他の重合性モノマーとして、ジカルボン酸および/またはジカルボン酸誘導体を用いれば、主鎖骨格にアミド結合を有するポリアミドが得られ、テトラカルボン酸二無水物を用いてポリアミド酸を得た後、化学的処理あるいは加熱処理によりイミド化反応を行えば、主鎖骨格にイミド結合を有するポリイミドが得られ、ジイソシアナート化合物を用いれば、主鎖骨格にウレア結合を有するポリウレアが得られる。
- 10      15

- なお、この重縮合または重付加反応においては、本発明のジアミン化合物以外の公知のジアミン化合物を混合して用いることが、得られる重合体の機械的強度や耐熱性を高める点で好ましい。公知のジアミン化合物としては、具体的には後述する一般式（XVII）のジアミン化合物が挙げられる。この場合には、
- 20      使用するジアミン化合物の全量に対して、本発明のジアミン化合物の量が1モル%以上、好ましくは5モル%以上、より好ましくは5～50モル%の範囲となるように混合して用いることが重合体の生体適合性を発現させる点から望ましい。

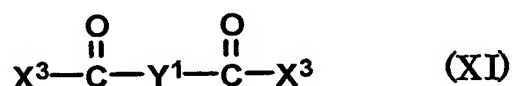
また、得られる重合体の機械的強度や耐熱性を高めるための他の手段として、



たとえば、ジイソシアナート化合物とジオール化合物とを重合させた後、本発明のジアミン化合物を加えることにより、主鎖骨格にウレタン結合とウレア結合を有するポリ（ウレタンーウレア）を製造することも可能である。

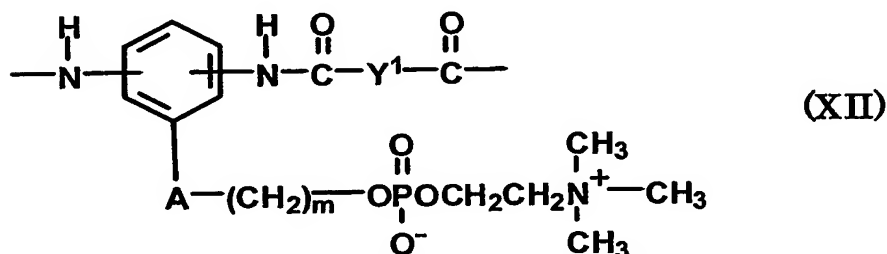
前記他の重合性モノマーとして用いられるジカルボン酸およびジカルボン酸

5 誘導体は、下記一般式 (XI)



(式中、 $\text{Y}^1$  は 2 価の有機基を表し、 $\text{X}^3$  は水酸基、ハロゲン原子またはアルコキシ基を表す。) で示される化合物である。従って、この場合、得られるポリアミドの繰り返し単位、すなわち本発明の重合体において前記一般式 (II) で示

10 される構造単位を含む繰り返し単位は、下記一般式 (XII)

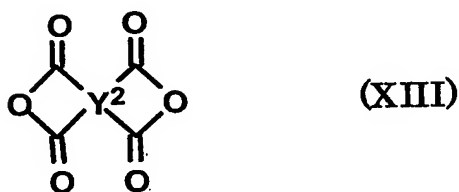


(式中、 $\text{Y}^1$  は 2 価の有機基を表し、 $\text{A}$ 、 $m$  はそれぞれ一般式 (I) で定義したのと同じものを示す。) で示される繰り返し単位となる。

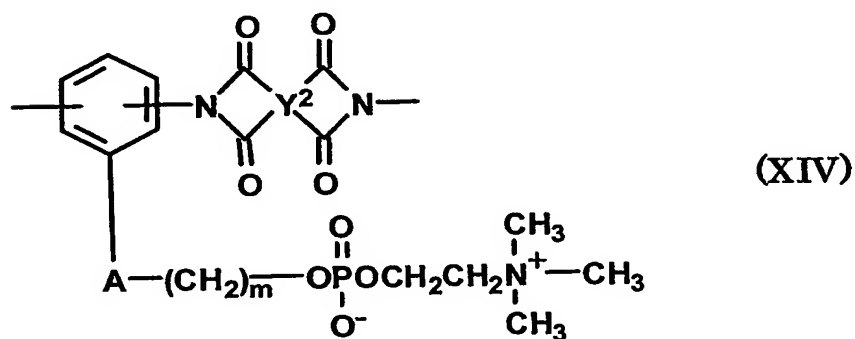
前記一般式 (XI) で示されるジカルボン酸の具体例としては、フタル酸、テ  
15 レフタル酸、イソフタル酸、2, 6-ナフタレンジカルボン酸、1, 6-ナフ  
タレンジカルボン酸、2, 6-アントラセンジカルボン酸、1, 6-アントラ  
センジカルボン酸、4, 4'-ビフェニルジカルボン酸、4, 4'-ジフェニル  
メタンジカルボン酸、4, 4'-ジフェニルエーテルジカルボン酸、2, 2'-  
ビス (4-カルボキシシルフェニル) プロパン、2, 2'-ビス (4-カルボキ

シフェノキシフェニル) プロパン、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸、スベリン酸、アゼライン酸、セバシン酸、1, 9-ノナンジカルボン酸、1, 10-デカンジカルボン酸などが挙げられ、ジカルボン酸誘導体としては、これらの酸ハロゲン化物  
 5 ならびにアルキルエステル化物などが挙げられる。これらは1種単独でまたは2種以上混合して使用することができる。

前記他の重合性モノマーとして用いられるテトラカルボン酸二無水物は、下記一般式 (XIII)



10 (式中、Y²は4価の有機基を表す。) で示される化合物である。従って、この場合、得られるポリイミドの繰り返し単位、すなわち本発明の重合体において前記一般式 (II) で示される構造単位を含む繰り返し単位は、下記一般式 (XIV)



(式中、Y²は4価の有機基を表し、A、mはそれぞれ一般式 (I) で定義した  
 15 のと同じものを示す。) で示される繰り返し単位となる。

前記一般式 (XIII) で示されるテトラカルボン酸二無水物としては、たとえ

- ばピロメリット酸二無水物、2, 3, 6, 7-ナフタレンテトラカルボン酸二無水物、1, 2, 5, 6-ナフタレンテトラカルボン酸二無水物、1, 4, 5, 8-ナフタレンテトラカルボン酸二無水物、2, 3, 6, 7-アントラセンテトラカルボン酸二無水物、1, 2, 5, 6-アントラセンテトラカルボン酸二無水物、3, 3', 4, 4'-ジフェニルテトラカルボン酸二無水物、ビス(3, 4-ジカルボキシフェニル)エーテル二無水物、3, 3', 4, 4'-ベンゾフェノンテトラカルボン酸二無水物、ビス(3, 4-ジカルボキシフェニル)スルホン二無水物、ビス(3, 4-ジカルボキシフェニル)メタン二無水物、2, 2-ビス(3, 4-ジカルボキシフェニル)プロパン二無水物、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2, 2-ビス(3, 4-ジカルボキシフェニル)プロパン二無水物、ビス(3, 4-ジカルボキシフェニル)ジメチルシラン二無水物、ビス(3, 4-ジカルボキシフェニル)ジフェニルシラン二無水物、2, 3, 5, 6-ピリジンテトラカルボン酸二無水物、2, 6-ビス(3, 4-ジカルボキシフェノキシ)ピリジン二無水物、シクロブタンテトラカルボン酸二無水物、シクロペンタンテトラカルボン酸二無水物、シクロヘキサンテトラカルボン酸二無水物、3, 4-ジカルボキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフタレンコハク酸テトラカルボン酸二無水物などが挙げられる。これらは1種単独でまたは2種以上混合して使用することができる。

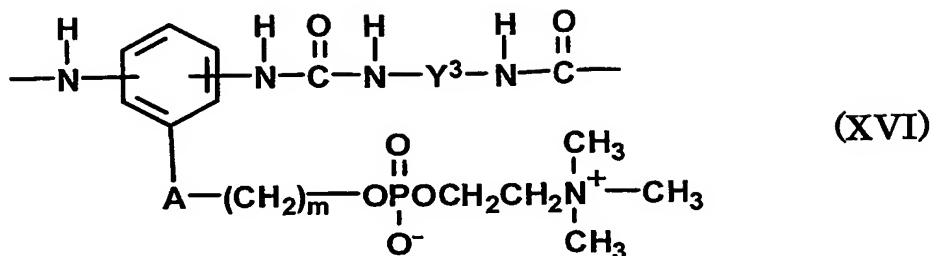
前記他の重合性モノマーとして用いられるジイソシアナート化合物は、下記

20 一般式 (XV)



(式 (XV) 中、 $\text{Y}^3$  は2価の有機基を表す。) で示される化合物である。従って、この場合、得られるポリウレアの繰返し単位、すなわち本発明の重合体において前記一般式 (II) で示される構造単位を含む繰返し単位は、下記一般式

(XVI)



(式中、 $Y^3$ は2価の有機基を表し、A、mはそれぞれ一般式(I)で定義したのと同じものを示す。)で示される繰り返し単位となる。

- 5 前記一般式(XV)で示されるジイソシアナート化合物の具体例としては、1, 4-フェニレンジイソシアナート、1, 3-フェニレンジイソシアナート、1, 4-キシリレンジイソシアナート、1, 3-キシリレンジイソシアナート、2, 4-トルイレンジイソシアナート、2, 5-トルイレンジイソシアナート、4, 4'-ビフェニレンジイソシアナート、4, 4'-ジフェニルエーテルジイソシ
- 10 アナート、4, 4'-ジフェニルメタンジイソシアナート、4, 4'-(2, 2-ジフェニルプロパン)ジイソシアナート、テトラメチレンジイソシアナート、ペンタメチレンジイソシアナート、ヘキサメチレンジイソシアナート、ヘプタメチレンジイソシアナート、オクタメチレンジイソシアナートなどが挙げられる。これらは1種単独でまたは2種以上混合して使用することができる。
- 15 一方、前記の重縮合または重付加反応において、本発明のジカルボン酸化合物を用いた場合、他の重合性モノマーとして、ジアミン化合物を用いれば、主鎖骨格にアミド結合を有するポリアミドが得られ、ジオール化合物を用いれば、主鎖骨格にエステル結合を有するポリエステルが得られる。

20 なお、この重縮合または重付加反応においては、本発明のジカルボン酸化合物以外の公知のジカルボン酸化合物を混合して用いることが、得られる重合体

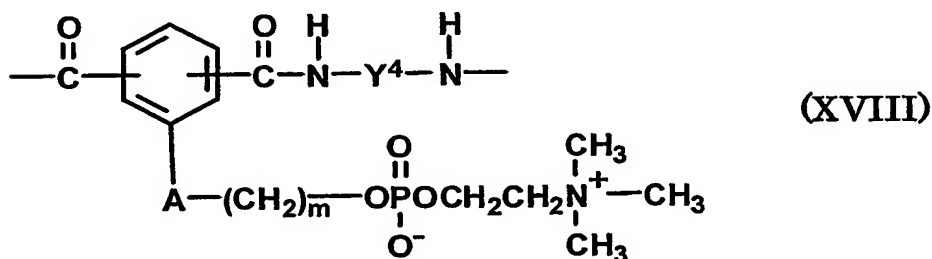
の機械的強度や耐熱性を高める点で好ましい。公知のジカルボン酸化合物としては、具体的には上述した一般式 (XI) のジカルボン酸、ジカルボン酸誘導体が挙げられる。この場合には、使用するジカルボン酸化合物の全量に対して、  
 5 より好ましくは 5～50 モル%の範囲となるように混合して用いることが重合体の生体適合性を発現させる点から望ましい。

また、得られる重合体の機械的強度や耐熱性を高めるための他の手段として、たとえば、ジイソシアナート化合物とジオール化合物とを重合させた後、本発明のジカルボン酸化合物を加えることにより、主鎖骨格にウレタン結合とエステル結合を有するポリ（ウレタン－エステル）を製造することも可能である。  
 10

前記他の重合性モノマーとして用いられるジアミン化合物は、下記一般式 (XVII)



(式中、 $\text{Y}^4$  は 2 価の有機基を表す。) で示される化合物である。従って、この  
 15 場合、得られるポリアミドの繰り返し単位、すなわち本発明の重合体において前記一般式 (II) で示される構造単位を含む繰り返し単位は、下記一般式 (XVIII)



(式中、 $\text{Y}^4$  は 2 価の有機基を表し、A、m はそれぞれ一般式 (I) で定義したのと同じものを示す。) で示される繰り返し単位となる。

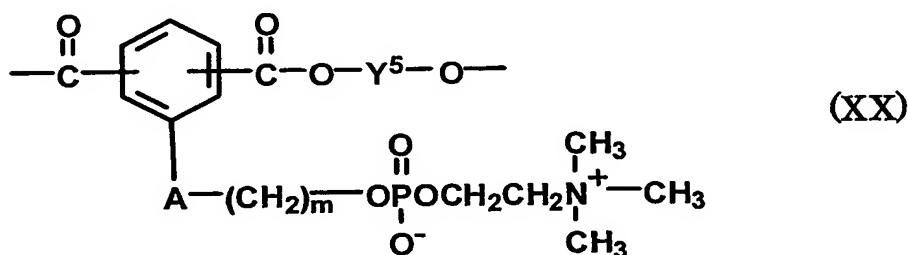
前記一般式 (XVII) で示されるジアミン化合物の具体例としては、1, 4-フェニレンジアミン、1, 3-フェニレンジアミン、2, 5-ジアミノトルエン、2, 6-ジアミノトルエン、4, 4'-ジアミノビフェニル、3, 3'-ジメチル-4, 4'-ジアミノビフェニル、3, 3'-ジメトキシ-4, 4'-ジアミノビフェニル、4, 4'-ジアミノジフェニルメタン、4, 4'-ジアミノ-3, 3'-ジメチルジフェニルメタン、4, 4'-ジアミノジフェニルエーテル、2, 2'-ビス(4-アミノフェニル)プロパン、4, 4'-ジアミノジフェニルスルホン、4, 4'-ジアミノベンゾフェノン、1, 4-ビス(4-アミノフェニル)ベンゼン、1, 4-ビス(4-アミノフェノキシ)ベンゼン、4, 4'-  
10 -ビス(4-アミノフェノキシ)ジフェニルスルホン、2, 2'-ビス[4-(4-アミノフェノキシ)フェニル]プロパン、ビス(4-アミノシクロヘキシル)メタン、ピペラジン、2-メチルピペラジン、エチレンジアミン、1, 3-ジアミノプロパン、テトラメチレンジアミン、ペンタメチレンジアミン、ヘキサメチレンジアミン、ヘプタメチレンジアミン、オクタメチレンジアミン、ノナ  
15 メチレンジアミン、デカメチレンジアミン、ドデカメチレンジアミン、3, 5-ジアミノベンジルオキシプロピルペンタメチルジシロキサン、 $\alpha$ ,  $\omega$ -ビス(アミノプロピル)ポリジメチルシロキサンあるいはジアミノ基を片末端に有するポリジメチルシロキサン(合成方法として、例えば、長瀬ら：Makromolekulare Chemistry, Rapid communication 誌、11 巻、185-191 頁、1990  
20 年、秋山ら：Makromolekulare Chemistry 誌、193 巻、1509-1519 頁、1992 年、長瀬ら：Transactions of the Material Research Society of Japan 誌、28 巻、1259-1262 頁、2003 年など参照)などを例示できる。これらは1種単独でまたは2種以上混合して使用することができる。

前記他の重合性モノマーとして用いられるジオール化合物は、下記一般式

(XIX)



(式中、 $\text{Y}^5$ は2価の有機基を表す。)で示される化合物である。従って、この場合、得られるポリエステルの繰り返し単位、すなわち本発明の重合体において前記一般式(II)で示される構造単位を含む繰り返し単位は、下記一般式(XX)



(式中、 $\text{Y}^5$ は2価の有機基を表し、A、mはそれぞれ一般式(I)で定義したのと同じものを示す。)で示される繰り返し単位となる。

前記一般式(XIX)で示されるジオール化合物の具体例としては、ヒドロキノ  
ン、1,3-フェニレンジオール、1,4-キシリレンジオール、1,3-キシ  
リレンジオール、2,4-トルイレンジオール、2,5-トルイレンジオー  
ル、4,4'-ビフェニレンジオール、4,4'-ジフェニルエーテルジオール、  
4,4'-ジフェニルメタンジオール、ビスフェノールA、エチレングリコール、  
プロピレングリコール、テトラメチレングリコール、ペンタメチレングリコー  
ル、ヘキサメチレングリコール、ヘプタメチレングリコール、オクタメチレン  
グリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコールなどが挙げ  
られる。これらは1種単独でまたは2種以上混合して使用することができる。

前記一般式(I)で示されるホスホリルコリン基を有する化合物と、他の重  
合性モノマーとを用いた重縮合または重付加反応は、文献既知の方法(たとえ  
ば、J. A. Moore 編, "Macromolecular Synthesis", John Wiley & Sons, New York,

1997 年、S. R. Sandler, W. Karo 編, "Polymer Syntheses", Academic Press, Inc., Boston, 1992 年、高分子学会編、新高分子実験学、第 3 巻、高分子の合成反応 (2) —縮合系高分子の合成、共立出版、1996 年など参照) を採用することができる。

5

#### 発明の効果

本発明のホスホリルコリン基を有する化合物によれば、ホスホリルコリン基を側鎖に有する新規重合体が容易に合成できる。また本発明の重合体は、良好な成型加工性を有すると共に優れた耐熱性、耐加水分解性、機械的強度および生体適合性を示す。したがって、該重合体を材料として用いることにより、耐熱性、耐加水分解性、機械的強度および生体適合性に優れた人工血管などの人工臓器や各種医療用デバイスを作製することが可能となる。

10

#### 実施例

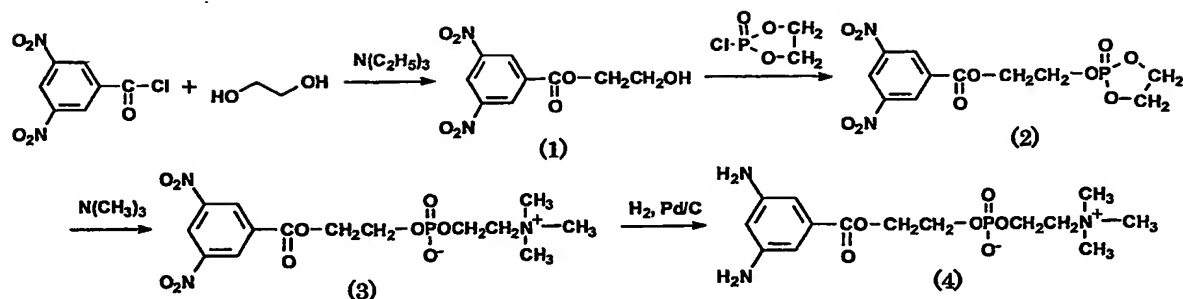
15 以下、実施例および比較例に基づいて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

なお、下記の実施例および比較例中、分子量の測定は下記の条件で行った。

装置 ; HLC-802A ゲルパーミエーションクロマトグラフィー (東ソー (株) 社製)、溶媒 ; ジメチルホルムアミド 1.0ml/min、使用カラム ; TSK gel G5000H6、  
20 G4000H6、G3000H6、G2000H6 の計 4 本 (東ソー (株) 社製)、測定温度 ; 40℃、  
標準物質 ; ポリスチレン。

#### 実施例 1 本発明のジアミン化合物の合成 1





### <化合物 (1) の合成>

アルゴン雰囲気下、エチレングリコール(24.0 ml, 430 mmol)、乾燥テトラヒドロフラン(340 ml)、乾燥トリエチルアミン(60.0 ml)を三ツロフラスコ中で混合して得られた溶液に、3, 5-ジニトロベンゾイルクロリド(10.0 g, 43.4 mmol)を乾燥テトラヒドロフラン(150 ml)に溶解させた溶液を氷水浴中でゆっくり滴下した。滴下終了後、室温で20時間攪拌し、生成物をクロロホルムで抽出し、蒸留水で水洗した後、有機相を硫酸ナトリウムで脱水後、ろ別し、溶媒を減圧下で留去した。次に、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; 5  
10  
ヘキサン/酢酸エチル=1:1(体積比))にて精製を行い、上記式(1)で表されるアルコール化合物を黄色固体として得た(収量: 8.95 g、収率: 80.6%)。なお、この化合物の構造は下記の<sup>1</sup>H-NMRおよびIRスペクトルから確認した。

<sup>1</sup>H-NMR, δ (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 1.92 (1H, t, J=5.61 Hz), 3.98 (2H, m), 4.54 (2H, m), 9.13 (2H, d, J=2.20 Hz), 9.18 (1H, t, J=2.20 Hz).

15 IR, ν (KBr neat, cm<sup>-1</sup>): 3222, 3045, 2879, 1722, 1627, 1595, 1541, 1344, 1172, 1078, 844, 723, 528.

### <化合物 (2) の合成>

アルゴン雰囲気下、上記の反応で得られた化合物(1)(8.00 g, 31.2 mmol)、乾燥テトラヒドロフラン(150 ml)、乾燥トリエチルアミン(8.80 ml)を三ツロフラスコ中で混合し、氷水浴中で攪拌しながら2-クロロ-2-オキソ-1, 3,  
20

2-ジオキサホスホラン(5.60 ml, 62.4 mmol)をゆっくりと滴下した。滴下終了後、室温で2時間攪拌し、沈殿物を吸引ろ過した。得られた沈殿をクロロホルムに溶解し、蒸留水で水洗した後、有機相を硫酸ナトリウムで脱水後、ろ別し、溶媒を減圧下で留去し、上記式(2)で表されるホスホラン化合物を白色固体として得た(収量: 5.28 g、収率: 46.7%)。なお、この化合物の構造は下記の<sup>1</sup>H-NMRおよびIRスペクトルから確認した。

<sup>1</sup>H-NMR,  $\delta$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 4.41–4.58 (6H, m), 4.69 (2H, m), 9.24 (1H, t, J=2.20 Hz), 9.28 (2H, d, J=2.20 Hz).

IR,  $\nu$  (KBr neat, cm<sup>-1</sup>): 3107, 2974, 1720, 1587, 1550, 1360, 1290, 1164, 1060, 931, 721, 611.

#### <化合物(3)の合成>

アルゴン雰囲気下、上記の反応で得られた化合物(2)(4.05 g, 11.2 mmol)をナスフラスコ中で乾燥アセトニトリル(60.0 ml)に溶解し、この溶液に-30℃の冷媒浴中でトリメチルアミン(1.01 ml, 11.2 mmol)を加え、容器を密封し60℃で一晩反応させた。次に、溶媒を減圧下で留去して濃縮し、冷媒浴中で冷却したところ、沈殿を生じた。この沈殿をアルゴン気流下で吸引ろ過し、上記式(3)で表されるホスホリルコリン基を有するジニトロ化合物を淡黄色固体として得た(収量: 4.59 g、収率: 97.4%)。なお、この化合物の構造は下記の<sup>1</sup>H-NMRおよびIRスペクトルから確認した。

<sup>1</sup>H-NMR,  $\delta$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 3.13 (9H, s), 3.51 (2H, m), 4.02 (2H, m), 4.06 (2H, m), 4.51 (2H, t, J=4.64 Hz), 8.96 (2H, d, J=2.20 Hz), 9.06 (1H, t, J=2.20 Hz).

IR,  $\nu$  (KBr neat, cm<sup>-1</sup>): 3400, 2493, 2250, 2135, 1732, 1633, 1537, 1454, 1353, 1172, 856, 773, 731.

### <化合物（４）の合成>

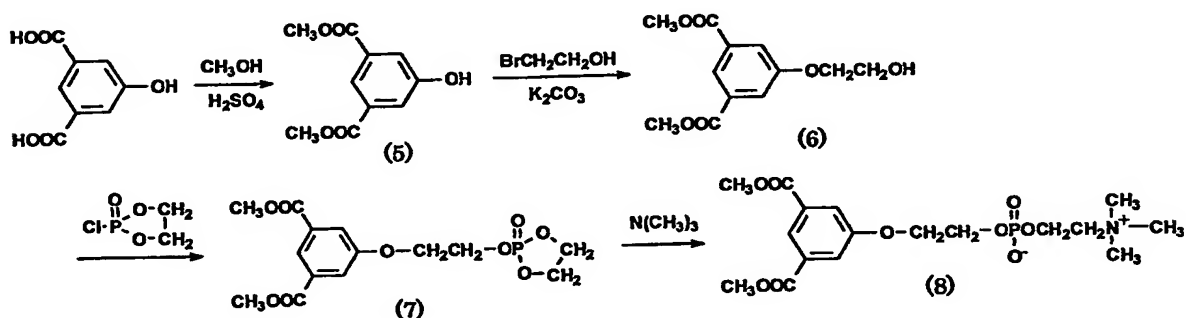
上記の反応で得られた化合物（３）（4.50 g, 10.71 mmol）をナスフラスコ中でエタノール（60.0 ml）に溶解し、この溶液に 5%パラジウム－カーボン粉末（0.45 g, 0.18 mmol）を加え、アセトン・ドライアイス浴で約－80℃に冷却し、  
 5 系内を水素置換した後、室温で一晩反応させた。反応溶液にテトラヒドロフラン 100 ml を加えセライトを通してろ過し、ろ液から減圧下で溶媒を留去して、  
 上記式（４）で表されるホスホリルコリン基を有するジアミン化合物を黄色固体として得た（収量：4.30 g、収率：92.1 %）。なお、この化合物の構造は下記の <sup>1</sup>H-NMR および IR スペクトルから確認した。

10 <sup>1</sup>H-NMR, δ (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) : 3.15 (9H, s), 3.53 (2H, m), 4.00 (2H, m), 4.10 (2H, m), 4.43 (2H, t, J=4.64 Hz), 7.77 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.98 (2H, s), 9.13 (2H, s).

IR, ν (KBr neat, cm<sup>-1</sup>) : 3199, 2885, 1718, 1535, 1477, 1228, 1076, 966, 733.

15

### 実施例 2 本発明のジカルボン酸化合物の合成 1



### <化合物（５）の合成>

5-ヒドロキシイソフタル酸（16.2 g、89.0 mmol）をナスフラスコ中でメタ  
 20 ノール 150ml に分散させ、濃硫酸 3.0ml を加えて、75℃で 3 時間半、還流させ

た。反応終了後、蒸留水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を過剰量加え、生じた沈殿をろ過し、減圧下で乾燥した。次に、得られた固体をヘキサン/クロロホルム混合溶液を用いて再結晶により精製し、上記式(5)で表される5-ヒドロキシイソフタル酸メチルを白色固体として得た(収量:13.8 g、収率: 5 73.8%)。なお、この化合物の構造は下記の<sup>1</sup>H-NMRスペクトルから確認した。

<sup>1</sup>H-NMR,  $\delta$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 3.87 (6H, s), 6.25 (1H, s), 7.64 (2H, d, J=1.47 Hz), 8.17 (1H, t, J=1.46 Hz)

#### <化合物(6)の合成>

上記の反応で得られた化合物(5) (12.0 g、57.0 mmol)、ジメチルスルホキシド 70 ml、炭酸カリウム (10.4 g、84.0 mmol) および 2-ブロモエタノール (6.08 10 ml、85.6 mmol) をナスフラスコ中で混合し、100°Cで5時間加熱攪拌した。次に、反応液を室温まで冷却して過剰の氷水中に注ぎ込み、得られた沈殿をクロロホルムで抽出し、蒸留水で水洗した後、有機相を硫酸ナトリウムで脱水後、ろ別し、溶媒を減圧下で留去した。次に、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン/酢酸エチル=2:1(体積比))にて精製を行い、上記式(6) 15 で表されるアルコール化合物を白色固体として得た(収量:6.56 g、収率:54.2%)。なお、この化合物の構造は下記の<sup>1</sup>H-NMRスペクトルから確認した。

<sup>1</sup>H-NMR,  $\delta$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 3.92 (6H, s), 3.98 (2H, t, J=4.15 Hz), 4.16 (2H, t, J=4.55 Hz), 4.50 (1H, d, J=1.22 Hz), 7.76 (2H, t, J=0.73 20 Hz), 8.23 (1H, t, J=1.47 Hz)。

#### <化合物(7)の合成>

アルゴン雰囲気下、上記の反応で得られた化合物(6) (3.00 g、11.8 mmol)、乾燥テトラヒドロフラン (60 ml)、乾燥トリエチルアミン (3.40 ml) を三ツロフラスコ中で混合し、氷水浴中で攪拌しながら 2-クロロ-2-オキソ-1,3,

2-ジオキサホスホラン(2.12 ml, 23.6 mmol)をゆっくりと滴下した。滴下終了後、室温で2時間攪拌させ、沈殿物を吸引ろ過した。得られた沈殿をクロロホルムに溶解し、蒸留水で水洗した後、有機相を硫酸ナトリウムで脱水後、ろ別し、溶媒を減圧下で留去し、上記式(7)で表されるホスホラン化合物を白色固体として得た(収量: 2.00 g、収率: 46.7%)。なお、この化合物の構造は下記の<sup>1</sup>H-NMRスペクトルから確認した。

<sup>1</sup>H-NMR,  $\delta$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 3.65 (2H, m), 3.95 (6H, s), 4.15-4.50 (6H, m), 7.79 (2H, d, J=1.25 Hz), 8.31 (1H, t, J=1.30 Hz).

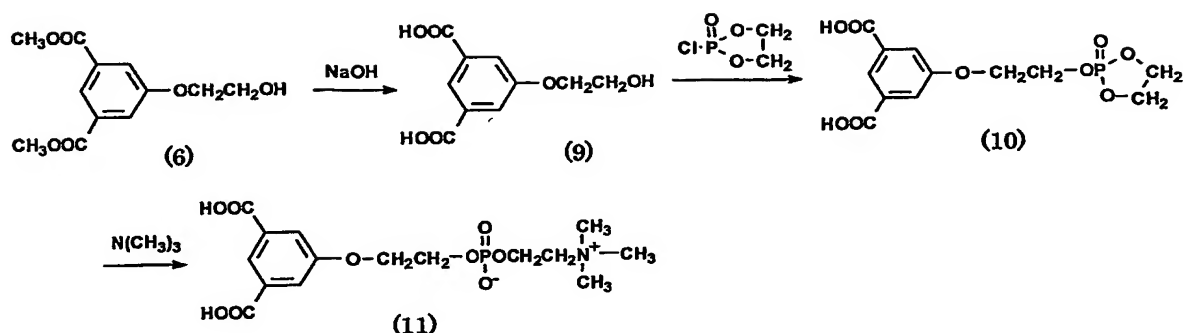
#### <化合物(8)の合成>

10 アルゴン雰囲気下、上記の反応で得られた化合物(7)(1.50 g, 4.16 mmol)をナスフラスコ中で乾燥アセトニトリル(20.0 ml)に溶解し、この溶液に-30°Cの冷媒浴中でトリメチルアミン(0.50 ml, 5.47 mmol)を加え、容器を密封し60°Cで一晩反応させた。次に、溶媒を減圧下で留去して濃縮し、冷媒浴中で冷却したところ、沈殿を生じた。この沈殿をアルゴン気流下で吸引ろ過し、上記式(8)

15 で表されるホスホリルコリン基を有するジカルボン酸エステル化合物を白色固体として得た(収量: 1.70 g、収率: 97.4%)。なお、この化合物の構造は下記の<sup>1</sup>H-NMRスペクトルから確認した。

<sup>1</sup>H-NMR,  $\delta$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 3.46 (9H, s), 3.93 (6H, s), 4.13-4.26 (8H, m), 7.68 (2H, d, J=1.28 Hz), 8.23 (1H, t, J=1.30 Hz).

#### 実施例3 本発明のジカルボン酸化合物の合成2



### <化合物 (9) の合成>

実施例 2 で得られた化合物 (6) (3.40 g, 15.8 mmol) をテトラヒドロフラン 64 ml に溶解し、この溶液に水酸化ナトリウム 3.74 g を含む水溶液 50 ml を加え 72 時間還流した。次に、反応液を室温まで冷却した後、pH が 1 ~ 2 程度になるまで濃塩酸を加え、減圧下でテトラヒドロフランを留去した後、過剰の蒸留水を加え放置した。その後、生成した沈殿をろ別し、得られた固体をヘキサン/クロロホルム混合溶液を用いて再結晶により精製し、上記式 (9) で表されるアルコール化合物を白色固体として得た (収量: 2.43 g、収率: 68.1 %).

10 なお、この化合物の構造は下記の  $^1\text{H-NMR}$  スペクトルから確認した。

$^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , ppm): 4.31 (2H, m), 4.68 (2H, t,  $J=4.88$  Hz), 5.51 (1H, m), 8.23 (2H, d,  $J=1.46$  Hz), 8.65 (1H, t,  $J=1.34$  Hz), 13.89 (2H, bs).

### <化合物 (10) の合成>

15 アルゴン雰囲気下、上記の反応で得られた化合物 (9) (2.00 g, 8.85 mmol)、乾燥テトラヒドロフラン (40 ml)、乾燥トリエチルアミン (2.20 ml) を三ツロflasコ中で混合し、氷水浴中で攪拌しながら 2-クロロ-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホラン (1.50 ml, 16.7 mmol) をゆっくりと滴下した。滴下終了後、室温で 2 時間攪拌し、沈殿物を吸引ろ過した。得られた沈殿をクロロホルム/ジメチルホルムアミド混合溶媒に溶解し、蒸留水で水洗した後、有機相

20

を硫酸ナトリウムで脱水後、ろ別し、溶媒を減圧下で留去し、上記式(10)で表されるホスホラン化合物を白色固体として得た(収量: 1.34 g、収率: 45.5 %)。なお、この化合物の構造は下記の<sup>1</sup>H-NMR スペクトルから確認した。

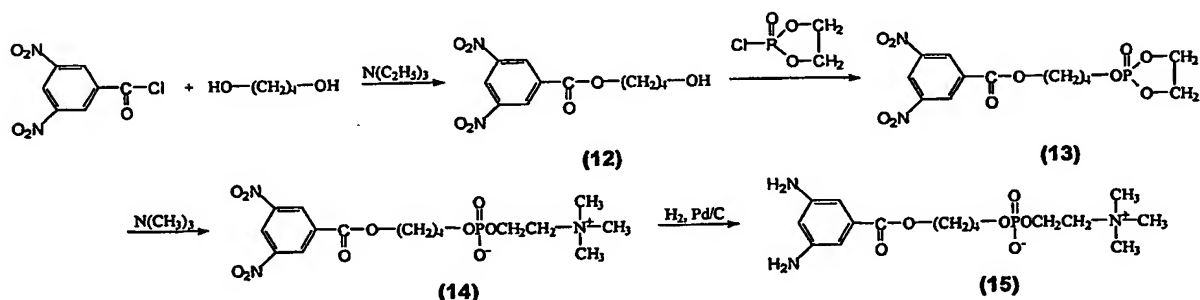
<sup>1</sup>H-NMR, δ (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 3.57 (2H, m), 4.20–4.50 (6H, m),  
 5 7.66 (2H, m), 8.08 (1H, m), 10.06 (2H, s).

#### <化合物(11)の合成>

アルゴン雰囲気下、上記の反応で得られた化合物(10) (1.30 g, 3.91 mmol)をナスフラスコ中で乾燥アセトニトリル(30.0 ml)に溶解し、この溶液に−30℃の冷媒浴中でトリメチルアミン(0.50 ml, 5.47 mmol)を加え、容器を密封し 60℃  
 10 で一晩反応させた。次に、溶媒を減圧下で留去して濃縮し、冷媒浴中で冷却したところ、沈殿を生じた。この沈殿をアルゴン気流下で吸引ろ過し、上記式(11)で表されるホスホリルコリン基を有するジカルボン酸化合物を白色固体として得た(収量: 1.45 g、収率: 95.0 %)。なお、この化合物の構造は下記の<sup>1</sup>H-NMR スペクトルから確認した。

15 <sup>1</sup>H-NMR, δ (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 3.35 (9H, s), 3.74 (2H, m), 4.11 (2H, m), 4.50 (2H, m), 4.67 (2H, m), 7.63 (2H, t, J=1.95 Hz), 8.07 (1H, t, J=1.94 Hz), 8.98 (2H, bs).

#### 実施例4 本発明のジアミン化合物の合成2



### <化合物(12)の合成>

アルゴン雰囲気下、1, 4-ブタンジオール(38.3 ml, 434 mmol)、乾燥テトラヒドロフラン(340 ml)、乾燥トリエチルアミン(60.0 ml)を三ツロフラスコ中で混合して得られた溶液に、3, 5-ジニトロベンゾイルクロリド(10.0 g, 43.4 mmol)を乾燥テトラヒドロフラン(150 ml)に溶解させた溶液を氷水浴中でゆっくり滴下した。滴下終了後、室温で20時間攪拌し、生成物をクロロホルムで抽出し、蒸留水で水洗した後、有機相を硫酸ナトリウムで脱水後、ろ別し、溶媒を減圧下で留去した。次に、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; ヘキサン/酢酸エチル=1:1(体積比))にて精製を行い、上記式(12)で表されるアルコール化合物を黄色固体として得た(収量:9.74 g、収率:79.0%)。なお、この化合物の構造は下記の<sup>1</sup>H-NMR および IR スペクトルから確認した。

<sup>1</sup>H-NMR,  $\delta$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 1.38 (1H, t, J=5.13 Hz), 1.75 (2H, m), 1.96 (2H, m), 3.76 (2H, m), 4.51 (2H, t, J=6.71 Hz), 9.17 (2H, d, J=1.95 Hz), 9.24 (1H, t, J=2.08 Hz).

IR,  $\nu$  (KBr neat, cm<sup>-1</sup>): 3250, 3105, 2961, 1728, 1628, 1541, 1462, 1348, 1281, 1169, 1072, 937, 777, 721.

### <化合物(13)の合成>

アルゴン雰囲気下、上記の反応で得られた化合物(12)(2.00 g, 7.04 mmol)、乾燥テトラヒドロフラン(15.0 ml)、乾燥トリエチルアミン(4.00 ml)を三ツロフラスコ中で混合し、氷水浴中で攪拌しながら2-クロロ-2-オキソ-1, 3, 2-ジオキサホスホラン(0.970 ml, 10.6 mmol)をゆっくりと滴下した。滴下終了後、室温で2時間攪拌し、沈殿物を吸引ろ過した。得られた沈殿物をクロロホルムに溶解し、蒸留水で水洗した後、有機相を硫酸ナトリウムで脱水後、ろ別し、溶媒を減圧下で留去し、上記式(13)で表されるホスホラン化合物



を白色固体として得た (収量 : 1.45 g、収率 : 52.7 %)。なお、この化合物の構造は下記の  $^1\text{H}$ -NMR および IR スペクトルから確認した。

$^1\text{H}$ -NMR,  $\delta$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm) : 1.88 (2H, m), 1.98 (2H, m), 4.26 (2H, m), 4.39 (2H, m), 4.47 (4H, m), 9.16 (2H, d,  $J=2.20$  Hz), 9.24 (1H, t,  $J=2.08$  Hz).

IR,  $\nu$  (KBr neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3108, 2964, 1715, 1628, 1553, 1470, 1352, 1290, 1180, 1109, 1047, 935, 833, 779, 584.

#### <化合物 (14) の合成>

アルゴン雰囲気下、上記の反応で得られた化合物 (13) (7.22 g, 18.5 mmol) をナスフラスコ中で乾燥アセトニトリル (100 ml) に溶解し、この溶液に  $-30^\circ\text{C}$  の冷媒浴中でトリメチルアミン (3.44 ml, 37.0 mmol) を加え、容器を密封し  $60^\circ\text{C}$  で一晩反応させた。次に、溶媒を減圧下で留去して濃縮し、冷媒浴中で冷却したところ、沈殿を生じた。この沈殿をアルゴン気流下で吸引ろ過し、上記式 (14) で表されるホスホリルコリン基を有するジニトロ化合物を桃色固体として得た (収量 : 8.26 g、収率 : 99.3 %)。なお、この化合物の構造は下記の  $^1\text{H}$ -NMR および IR スペクトルから確認した。

$^1\text{H}$ -NMR,  $\delta$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , ppm) : 3.19 (9H, s), 3.58 (2H, m), 3.86 (2H, m), 4.13 (2H, m), 4.35-4.47 (6H, m), 8.97 (2H, d,  $J=2.56$  Hz), 9.08 (1H, d,  $J=1.95$  Hz).

IR,  $\nu$  (KBr neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3108, 2960, 1715, 1625, 1553, 1470, 1352, 1290, 1230, 1075, 1047, 853, 735.

#### <化合物 (15) の合成>

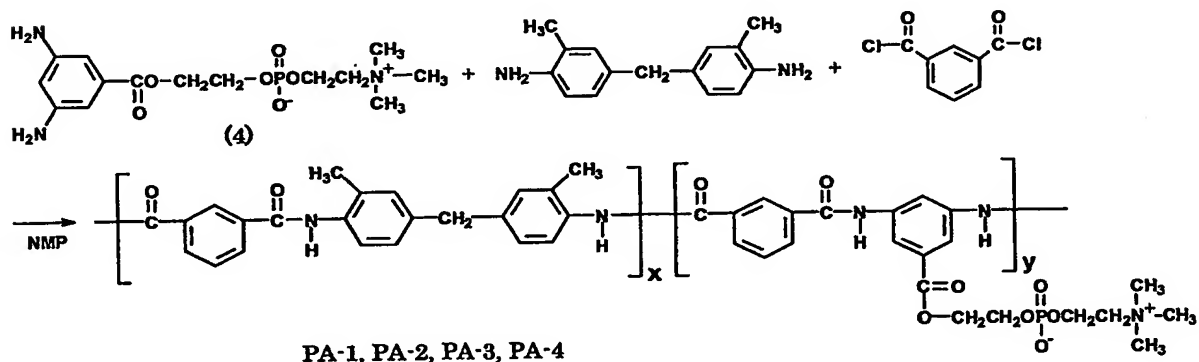
上記の反応で得られた化合物 (14) (1.06 g, 2.36 mmol) をナスフラスコ中でエタノール (50.0 ml) に溶解し、この溶液に 5% パラジウム-カーボン粉末

(0.10 g)を加え、アセトン・ドライアイス浴で約 $-80^{\circ}\text{C}$ に冷却し、系内を水素置換した後、室温で一晩反応させた。反応溶液にテトラヒドロフラン 100 mlを加えセライトを通してろ過し、ろ液から減圧下で溶媒を留去して、上記式(15)で表されるホスホリルコリン基を有するジアミン化合物を黄色固体として得た(収量: 0.850 g、収率: 92.5%)。なお、この化合物の構造は下記の $^1\text{H}$ -NMR および IR スペクトルから確認した。

$^1\text{H}$ -NMR,  $\delta$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , ppm): 3.16 (9H, s), 3.58 (2H, m), 3.86 (2H, m), 4.39 (4H, m), 5.38 (4H, d,  $J=5.86$  Hz), 7.79 (2H, d,  $J=25.4$  Hz), 8.02 (1H, s), 11.67 (4H, s).

IR,  $\nu$  (KBr neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3200, 3108, 2960, 1718, 1625, 1553, 1470, 1352, 1290, 1230, 1075, 1047, 853, 733.

#### 実施例5 ポリアミド共重合体の合成1



アルゴン雰囲気下、実施例1に示した製造方法で得られた化合物(4) (0.37 g, 0.94 mmol)、4,4'-ジアミノ-3,3'-ジメチルジフェニルメタン (1.91 g, 8.45 mmol)、イソフタル酸クロリド (1.91 g, 9.39 mmol) をナスフラスコ中で混合し、アセトン/ドライアイス浴で約 $-80^{\circ}\text{C}$ に冷却した後、乾燥N-メチルピロリジノン(33.8 ml)を加え、ゆっくりと室温まで温めながら6時間反

応させた。反応終了後、反応溶液を過剰なエタノールに注ぎ込むことによってポリマーを沈殿させ、ろ過後、減圧下で乾燥し、上記式PA-1で表されるホスホリルコリン基を有するポリアミド共重合体2.02 gを淡褐色粉末として得た。なお、その構造は下記の<sup>1</sup>H-NMR スペクトルから確認した。

5     <sup>1</sup>H-NMR,  $\delta$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) : 2.21 (s, -CH<sub>3</sub>), 3.08 (s, N-CH<sub>3</sub>), 3.55 (m, -CH<sub>2</sub>-), 3.89 (s, -CH<sub>2</sub>-), 4.17 (m, -CH<sub>2</sub>-), 4.52 (m, -CH<sub>2</sub>-), 7.08 (m, -Ph-), 7.15 (m, -Ph-), 7.28 (m, -Ph-), 7.65 (m, -Ph-), 8.13 (m, -Ph-), 8.27 (m, -Ph-), 8.53 (m, -Ph-), 8.72 (m, -Ph-), 8.87 (m, -Ph-), 9.98 (s, -NH-).

10     また、<sup>1</sup>H-NMR スペクトルのピーク面積比から求めたPA-1の組成比 x/y は91/9であった。PA-1の分子量をジメチルホルムアミドを溶媒としたゲルパーミエーションクロマトグラフィー（標準物質：ポリスチレン）により測定したところ、数平均分子量および重量平均分子量はそれぞれ  $5.50 \times 10^3$  および  $1.91 \times 10^4$  であった。また、示差走査熱量測定により求めたPA-1のガラス転  
15     移温度（軟化温度）は約 215°Cであり、医療用デバイスに使用するに十分な耐熱性を示した。

得られた共重合体PA-1は、N-メチルピロリジノン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン系極性溶媒に可溶であり、水、メタノール、エタノール、クロロホルム、アセトン、テトラヒドロフラン、ア  
20     クリロニトリルに不溶であった。このようなPA-1の溶解性は、特定の溶媒に可溶なためコーティングや中空糸化などの材料化のための成型加工を行う際に有利であり、一方で多くの溶媒に不溶なため材料化した後、耐久性に優れたデバイスとなりうる点で有利である。

さらに、共重合体PA-1をジメチルホルムアミドに溶解し、溶媒キャスト

法により丈夫なフィルムを作製することができた。

#### 実施例 6 ポリアミド共重合体の合成 2

実施例 1 に示した製造方法で得られた化合物 (4) (0.12 g, 0.31 mmol)、4,  
5 4'-ジアミノ-3, 3'-ジメチルジフェニルメタン (0.21 g, 0.94 mmol)、  
イソフタル酸クロリド (0.25 g, 1.25 mmol) および乾燥 N-メチルピロリジノ  
ン (3.8 ml) を用い、実施例 5 に示した重合反応および精製と同じ操作を行った  
ところ、PA-1 と同様な式で表されるホスホリルコリン基を有するポリアミ  
ド共重合体 (PA-2) 0.25 g を淡褐色粉末として得た。なお、ここで得られ  
10 た PA-2 の  $^1\text{H-NMR}$  スペクトルは、実施例 5 に示した PA-1 のスペクトル  
結果と同様であった。

$^1\text{H-NMR}$  スペクトルのピーク面積比から求めた PA-2 の組成比  $x/y$  は 86/14  
であった。PA-2 の分子量をジメチルホルムアミドを溶媒としたゲルパーミ  
ューションクロマトグラフィー (標準物質: ポリスチレン) により測定したと  
15 ころ、数平均分子量および重量平均分子量はそれぞれ  $5.90 \times 10^3$  および  
 $2.91 \times 10^4$  であった。示差走査熱量測定により求めた PA-2 のガラス転移温度  
(軟化温度) は約  $180^\circ\text{C}$  であり、また、PA-2 は PA-1 と同様な溶解性を  
示した。

さらに、共重合体 PA-2 をジメチルホルムアミドに溶解し、溶媒キャスト  
20 法により丈夫なフィルムを作製することができた。

#### 実施例 7 ポリアミド共重合体の合成 3

実施例 1 に示した製造方法で得られた化合物 (4) (0.32 g, 0.89 mmol)、4,  
4'-ジアミノ-3, 3'-ジメチルジフェニルメタン (0.47 g, 2.07 mmol)、

イソフタル酸クロリド (0.60 g, 2.96 mmol) および乾燥N-メチルピロリジノン (5.9 ml) を用い、実施例 5 に示した重合反応および精製と同じ操作を行ったところ、PA-1 と同様な式で表されるホスホリルコリン基を有するポリアミド共重合体 (PA-3) 1.02 g を淡褐色粉末として得た。なお、ここで得られた PA-3 の  $^1\text{H}$ -NMR スペクトルは、実施例 5 に示した PA-1 のスペクトル結果と同様であった。

$^1\text{H}$ -NMR スペクトルのピーク面積比から求めた PA-3 の組成比  $x/y$  は 80/20 であった。PA-3 の分子量をジメチルホルムアミドを溶媒としたゲルパーミエーションクロマトグラフィー (標準物質: ポリスチレン) により測定したところ、数平均分子量および重量平均分子量はそれぞれ  $4.11 \times 10^3$  および  $6.19 \times 10^3$  であった。示差走査熱量測定により求めた PA-3 のガラス転移温度 (軟化温度) は約  $152^\circ\text{C}$  であり、また、PA-3 は PA-1 と同様な溶解性を示した。

さらに、共重合体 PA-3 をジメチルホルムアミドに溶解し、溶媒キャスト法により丈夫なフィルムを作製することができた。

#### 実施例 8 ポリアミド共重合体の合成 4

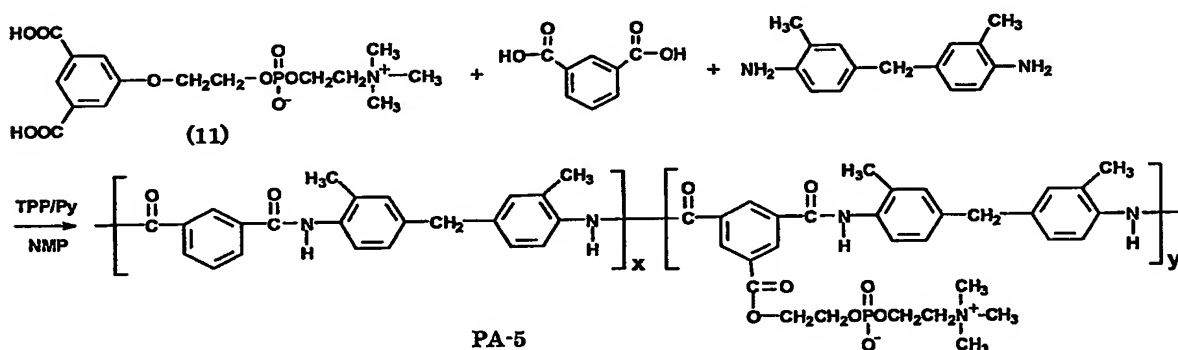
実施例 1 に示した製造方法で得られた化合物 (4) (0.28 g, 0.78 mmol)、4, 4'-ジアミノ-3, 3'-ジメチルジフェニルメタン (0.26 g, 1.17 mmol)、イソフタル酸クロリド (0.40 g, 1.95 mmol) および乾燥N-メチルピロリジノン (3.9 ml) を用い、実施例 5 に示した重合反応および精製と同じ操作を行ったところ、PA-1 と同様な式で表されるホスホリルコリン基を有するポリアミド共重合体 (PA-4) 0.79 g を淡褐色粉末として得た。なお、ここで得られた PA-4 の  $^1\text{H}$ -NMR スペクトルは、実施例 5 に示した PA-1 のスペクトル

結果と同様であった。

$^1\text{H-NMR}$  スペクトルのピーク面積比から求めた PA-4 の組成比  $x/y$  は 50/50 であった。PA-4 の分子量をジメチルホルムアミドを溶媒としたゲルパーミエーションクロマトグラフィー（標準物質：ポリスチレン）により測定したところ、数平均分子量および重量平均分子量はそれぞれ  $5.25 \times 10^3$  および  $1.43 \times 10^4$  であった。示差走査熱量測定により求めた PA-4 のガラス転移温度（軟化温度）は約  $150^\circ\text{C}$  であり、また、PA-4 は PA-1 と同様な溶解性を示した。

さらに、共重合体 PA-4 をジメチルホルムアミドに溶解し、溶媒キャスト法により丈夫なフィルムを作製することができた。

#### 実施例 9 ポリアミド共重合体の合成 5



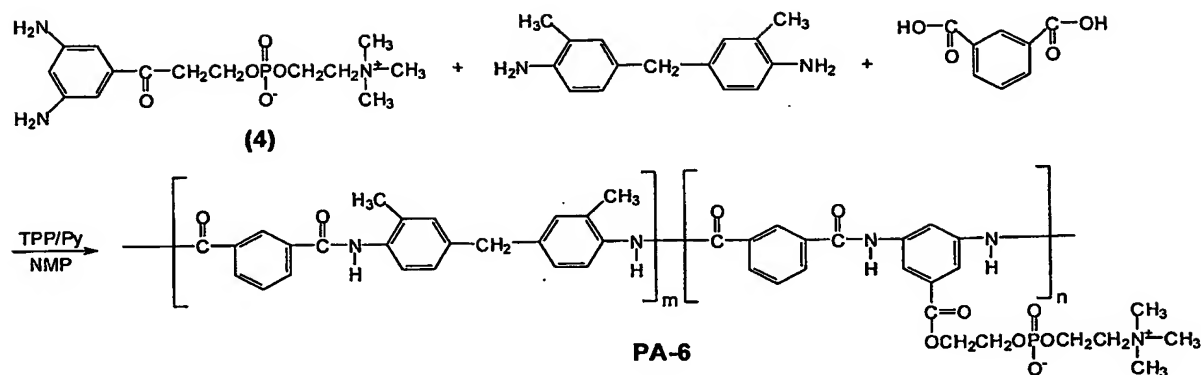
アルゴン雰囲気下、実施例 3 に示した製造方法で得られた化合物 (11) (0.150 g, 0.384 mmol)、4, 4'-ジアミノ-3, 3'-ジメチルジフェニルメタン (0.174 g, 0.768 mmol)、イソフタル酸 (0.0637 g, 0.383 mmol) をナスフラスコ中で混合し、乾燥 N-メチルピロリジノン (1.53 ml)、ピリジン (0.12 ml) および亜リン酸トリフェニル (0.40 ml) を加えて溶液とした後、その溶液を  $80^\circ\text{C}$  で 24 時間攪拌した。次に、この反応溶液を室温まで冷却して過剰な

メタノールに注ぎ込むことによってポリマーを沈殿させ、ろ過後、減圧下で乾燥し、上記式PA-5で表されるホスホリルコリン基を有するポリアミド共重合体 0.30 g を淡褐色粉末として得た。なお、その構造は下記の  $^1\text{H-NMR}$  スペクトルから確認した。

- 5  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , ppm) : 2.13 (s,  $-\text{CH}_3$ ), 3.12 (s,  $\text{N-CH}_3$ ), 3.88 (m,  $-\text{CH}_2-$ ), 4.09 (s,  $-\text{CH}_2-$ ), 4.27 (m,  $-\text{CH}_2-$ ), 4.47 (m,  $-\text{CH}_2-$ ), 4.66 (m,  $-\text{CH}_2-$ ), 6.90 (m,  $-\text{Ph-}$ ), 7.01 (m,  $-\text{Ph-}$ ), 7.10 (m,  $-\text{Ph-}$ ), 7.25 (m,  $-\text{Ph-}$ ), 7.68 (m,  $-\text{Ph-}$ ), 8.08 (m,  $-\text{Ph-}$ ), 8.48 (m,  $-\text{Ph-}$ ), 8.52 (m,  $-\text{Ph-}$ ), 9.10 (s,  $-\text{NH-}$ ), 9.97 (s,  $-\text{NH-}$ ).
- 10  $^1\text{H-NMR}$  スペクトルのピーク面積比から求めたPA-5の組成比  $x/y$  は 78/22 であった。PA-5の分子量をジメチルホルムアミドを溶媒としたゲルパーミエーションクロマトグラフィー (標準物質: ポリスチレン) により測定したところ、数平均分子量および重量平均分子量はそれぞれ  $1.04 \times 10^4$  および  $3.91 \times 10^4$  であった。示差走査熱量測定により求めたPA-5のガラス転移温度
- 15 (軟化温度) は約  $180^\circ\text{C}$  であり、また、PA-5はPA-1と同様な溶解性を示した。

さらに、共重合体PA-5をジメチルホルムアミドに溶解し、溶媒キャスト法により丈夫なフィルムを作製することができた。

## 20 実施例 10 ポリアミド共重合体の合成 6



- アルゴン雰囲気下、実施例 1 に示した製造方法で得られた化合物 (4) (0.20 g, 0.55 mmol)、4, 4' -ジアミノ - 3, 3' -ジメチルジフェニルメタン (1.12 g, 4.95 mmol)、イソフタル酸 (0.91 g, 5.50 mmol) をナスフラスコ中で混合し、
- 5 乾燥 N-メチルピロリジノン (10.0 ml)、ピリジン (2.90 ml) および亜リン酸トリフェニル (0.88 ml) を加えて溶液とした後、その溶液を 100℃ で 24 時間攪拌した。次に、この反応溶液を室温まで冷却して過剰なメタノールに注ぎ込むことによってポリマーを沈殿させ、ろ過後、減圧下で乾燥し、上記式 PA-6 で表されるホスホリルコリン基を有するポリアミド共重合体 1.77 g を淡褐色粉末として得た。なお、その構造は下記の <sup>1</sup>H-NMR スペクトルから確認した。
- 10

<sup>1</sup>H-NMR, δ (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 2.13 (s, -CH<sub>3</sub>), 3.12 (s, N-CH<sub>3</sub>), 3.88 (m, -CH<sub>2</sub>-), 4.09 (s, -CH<sub>2</sub>-), 4.27 (m, -CH<sub>2</sub>-), 4.47 (m, -CH<sub>2</sub>-), 4.66 (m, -CH<sub>2</sub>-), 6.90 (m, -Ph-), 7.01 (m, -Ph-), 7.10 (m, -Ph-), 7.25 (m, -Ph-), 7.68 (m, -Ph-), 8.08 (m, -Ph-), 8.48 (m, -Ph-), 8.52 (m, -Ph-), 9.10 (s, -NH-), 9.97 (s, -NH-).

15

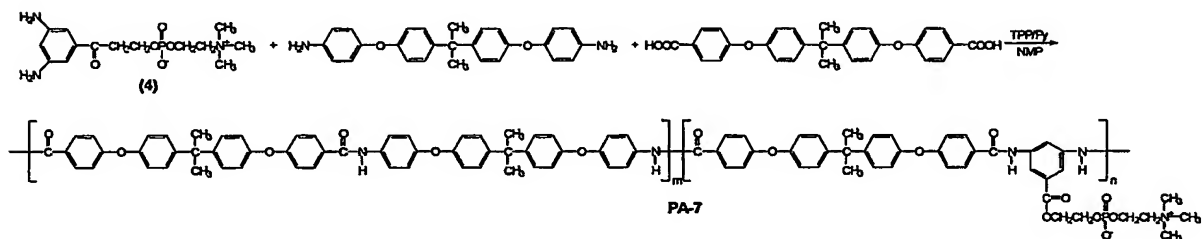
<sup>1</sup>H-NMR スペクトルのピーク面積比から求めた PA-6 の組成比 m/n は 98/2 であった。PA-6 の分子量をジメチルホルムアミドを溶媒としたゲルパーミエーションクロマトグラフィー (標準物質: ポリスチレン) により測定したところ、数平均分子量および重量平均分子量はそれぞれ  $1.52 \times 10^4$  および  $6.48 \times$



10<sup>4</sup>であった。また、示差走査熱量測定により求めたPA-6のガラス転移温度（軟化温度）は約205℃であり、また、PA-6はPA-1と同様な溶解性を示した。

さらに、共重合体PA-6をジメチルホルムアミドに溶解し、溶媒キャスト  
5 法により丈夫なフィルムを作製することができた。

#### 実施例11 ポリアミド共重合体の合成7



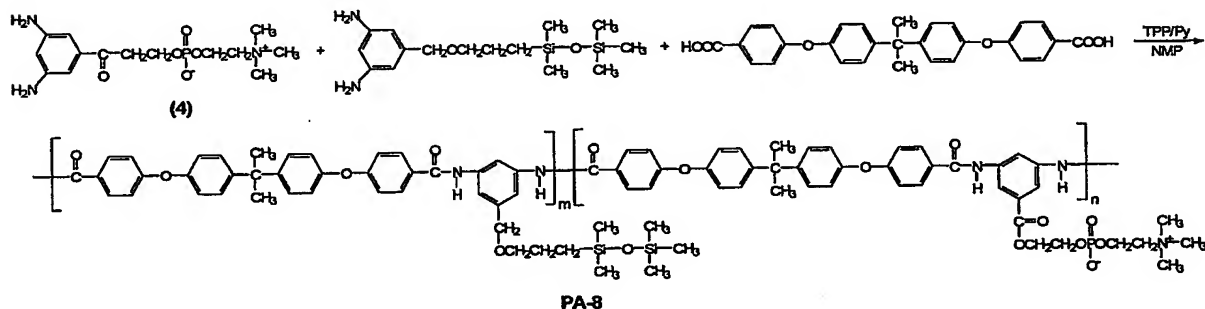
アルゴン雰囲気下、実施例1に示した製造方法で得られた化合物(4) (0.10  
10 g, 0.28 mmol)、2,2'-ビス(4-アミノフェノキシフェニル)プロパン(1.02  
g, 2.49 mmol)、2,2'-ビス(4-カルボキシフェノキシフェニル)プロパ  
ン(1.30 g, 2.77 mmol)をナスフラスコ中で混合し、乾燥N-メチルピロリジ  
ノン(5.00 ml)、ピリジン(0.44 ml)および亜リン酸トリフェニル(1.50 ml)  
を加えて溶液とした後、その溶液を100℃で24時間攪拌した。次に、この  
15 反応溶液を室温まで冷却して過剰なメタノールに注ぎ込むことによってポリマ  
ーを沈殿させ、ろ過後、減圧下で乾燥し、上記式PA-7で表されるホスホリ  
ルコリン基を有するポリアミド共重合体2.24 gを淡褐色粉末として得た。なお、  
その構造は下記の<sup>1</sup>H-NMRスペクトルから確認した。

<sup>1</sup>H-NMR, δ (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 1.19 (s, -CH<sub>3</sub>), 1.62 (s, -CH<sub>3</sub>), 1.67  
20 (s, -CH<sub>3</sub>), 3.12 (s, N-CH<sub>3</sub>), 4.12 (m, -CH<sub>2</sub>-), 4.30 (m, -CH<sub>2</sub>-), 4.47 (m,  
-CH<sub>2</sub>-), 4.66 (m, -CH<sub>2</sub>-), 6.74 (m, -Ph-), 6.88 (m, -Ph-), 7.00 (m,

—Ph—), 7.07 (m, —Ph—), 7.11 (m, —Ph—), 7.21 (m, —Ph—), 7.30 (m, —Ph—), 7.75 (m, —Ph—), 7.88 (m, —Ph—), 7.97 (m, —Ph—), 9.28 (s, —NH—), 10.2 (s, —NH—).

- <sup>1</sup>H-NMR スペクトルのピーク面積比から求めた P A-7 の組成比 m/n は 95/5 であった。P A-7 の分子量をジメチルホルムアミドを溶媒としたゲルパーミエーションクロマトグラフィー (標準物質: ポリスチレン) により測定したところ、数平均分子量および重量平均分子量はそれぞれ  $1.44 \times 10^4$  および  $3.39 \times 10^4$  であった。示差走査熱量測定により求めた P A-7 のガラス転移温度 (軟化温度) は約 175°C であり、また、P A-7 は P A-1 と同様な溶解性を示した。
- さらに、共重合体 P A-7 をジメチルホルムアミドに溶解し、溶媒キャスト法により丈夫なフィルムを作製することができた。

### 実施例 12 ポリアミド共重合体の合成 8



- アルゴン雰囲気下、実施例 1 に示した製造方法で得られた化合物 (4) (0.22 g, 0.63 mmol)、3, 5-ジアミノベンジルオキシプロピルペンタメチルジシロキサン (1.00 g, 3.14 mmol)、2, 2'-ビス (4-カルボキシフェノキシフェニル) プロパン (1.77 g, 3.77 mmol) をナスフラスコ中で混合し、乾燥 N-メチルピロリジノン (7.50 ml)、ピリジン (0.67 ml) および亜リン酸トリフェニル (2.25 ml) を加えて溶液とした後、その溶液を 100°C で 24 時間攪拌し

た。次に、この反応溶液を室温まで冷却して過剰なメタノールに注ぎ込むことによってポリマーを沈殿させ、ろ過後、減圧下で乾燥し、上記式PA-8で表されるホスホリルコリン基を有するポリアミド共重合体2.24 gを淡褐色粉末として得た。なお、その構造は下記の<sup>1</sup>H-NMR スペクトルから確認した。

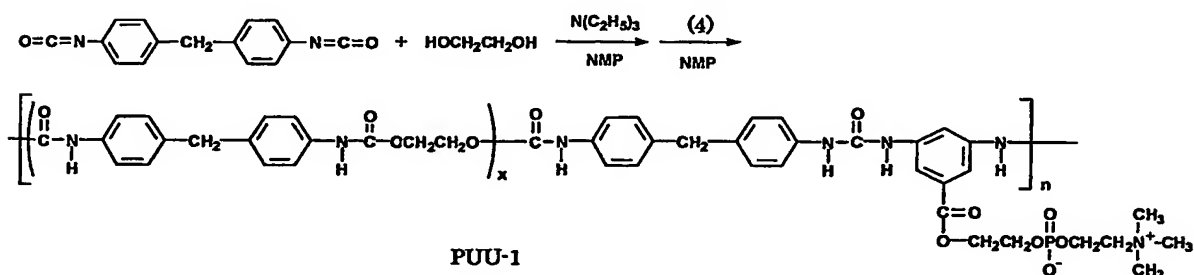
- 5     <sup>1</sup>H-NMR, δ (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 0.00 (m, Si-CH<sub>3</sub>), 0.21 (s, Si-CH<sub>3</sub>), 0.49 (m, -CH<sub>3</sub>-), 1.68 (s, -CH<sub>3</sub>), 2.72 (m, -CH<sub>2</sub>-), 3.15 (s, N-CH<sub>3</sub>), 4.12 (m, -CH<sub>2</sub>-), 4.43 (m, -CH<sub>2</sub>-), 5.32 (m, -CH<sub>3</sub>-), 6.77 (m, -Ph-), 7.08 (m, -Ph-), 7.18 (m, -Ph-), 7.33 (m, -Ph-), 7.46 (m, -Ph-), 7.89 (m, -Ph-), 8.01 (m, -Ph-), 8.22 (m, -Ph-), 9.35 (s, -NH-), 10.2
- 10 (s, -NH-).

<sup>1</sup>H-NMR スペクトルのピーク面積比から求めたPA-8の組成比m/nは85/15であった。PA-8の分子量をジメチルホルムアミドを溶媒としたゲルパーミエーションクロマトグラフィー（標準物質：ポリスチレン）により測定したところ、数平均分子量および重量平均分子量はそれぞれ2.17×10<sup>4</sup>および2.93×

15 10<sup>4</sup>であった。示差走査熱量測定により求めたPA-8のガラス転移温度（軟化温度）は約150℃であり、また、PA-8はPA-1と同様な溶解性を示した。

さらに、共重合体PA-8をジメチルホルムアミドに溶解し、溶媒キャスト法により丈夫なフィルムを作製することができた。

## 20 実施例13 ポリ（ウレタン-ウレア）の合成1



アルゴン雰囲気下、エチレングリコール (0.28 ml, 4.95 mmol) およびトリ  
エチルアミン (0.5 ml) を三ツロフラスコ中で乾燥N-メチルピロリジノン (5.0  
ml) に溶解させ、その溶液に 4, 4'-ジフェニルメタンジイソシアナート (1.37  
g, 5.50 mmol) を乾燥N-メチルピロリジノン (5.0 ml) に溶解させた溶液を室  
5 温にてゆっくりと滴下し、滴下終了後、その溶液を室温で1時間攪拌した。次  
に、実施例1に示した製造方法で得られた化合物 (4) (0.20 g, 0.55 mmol) を  
乾燥N-メチルピロリジノン (3.0 ml) に溶解させた溶液を加え、その溶液を室  
温でさらに2時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を過剰なエタノールに注ぎ  
込むことによってポリマーを沈殿させ、ろ過後、減圧下で乾燥し、上記式PU  
10 U-1で表されるホスホリルコリン基を有するポリ(ウレタン-ウレア) 1.34 g  
を淡褐色粉末として得た。なお、その構造は下記の  $^1\text{H-NMR}$  スペクトルから確  
認した。

$^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , ppm): 2.95 (s, N-CH<sub>3</sub>), 3.60 (m, -CH<sub>2</sub>-  
-), 3.73 (s, -CH<sub>2</sub>-), 4.01 (m, -CH<sub>2</sub>-), 4.29 (s, -CH<sub>2</sub>O-), 6.73 (m, -Ph-  
15 -), 7.08 (m, -Ph-), 7.13 (m, -Ph-), 7.32 (m, -Ph-), 7.43 (m, -Ph-),  
7.88 (m, -Ph-), 9.30 (s, -NH-), 9.62 (s, -NH-).

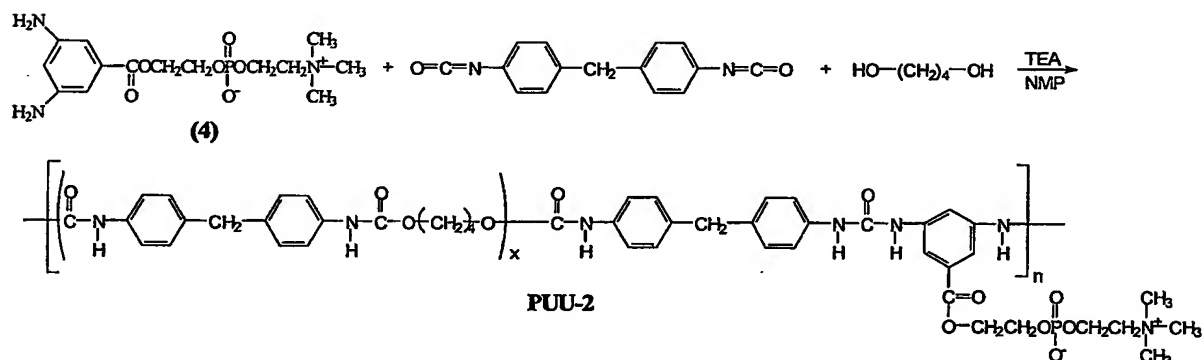
$^1\text{H-NMR}$  スペクトルのピーク面積比から求めたPUU-1のポリウレタンセ  
グメントの平均重合度  $x$  は約9であった。PUU-1の分子量をジメチルホル  
ムアミドを溶媒としたゲルパーミエーションクロマトグラフィー (標準物質:  
20 ポリスチレン) により測定したところ、数平均分子量および重量平均分子量は  
それぞれ  $3.60 \times 10^4$  および  $1.50 \times 10^5$  であった。また、示差走査熱量測定の結果  
PUU-1のガラス転移温度 (軟化温度) は室温から 300°Cの温度範囲では観  
測されず 300°C以上であると考えられ、よってPUU-1は医療用デバイスに  
使用するに十分な耐熱性を示した。

また、PUU-1は、N-メチルピロリジノン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン系極性溶媒に可溶であり、水、メタノール、エタノール、クロロホルム、アセトン、テトラヒドロフラン、アクリロニトリルに不溶であった。このようなPUU-1の溶解性は、特定の溶媒に可溶なため、コーティングや中空糸化などの材料化のための成型加工を行う際に有利であり、一方で多くの溶媒に不溶なため材料化した後、耐久性に優れたデバイスとなりうる点で有利である。

さらに、共重合体PUU-1をジメチルホルムアミドに溶解し、溶媒キャスト法により丈夫なフィルムを作製することができた。

10

#### 実施例14 ポリ（ウレタン-ウレア）の合成2



アルゴン雰囲気下、1, 4-ブタンジオール(0.30 ml, 3.32 mmol)およびトリエチルアミン (0.2 ml) を三ツロフラスコ中で乾燥N-メチルピロリジノン (5.0 ml)に溶解し、その溶液に4, 4'-ジフェニルメタンジイソシアナート (1.04 g, 4.15 mmol) を乾燥N-メチルピロリジノン(10 ml)に溶解させた溶液を室温にてゆっくりと滴下し、滴下終了後、その溶液を室温で1時間攪拌した。その後、実施例1に示した製造方法で得られた化合物(4) (0.30 g, 0.83 mmol)を乾燥N-メチルピロリジノン(5.0 ml)に溶解させた溶液をゆっくりと

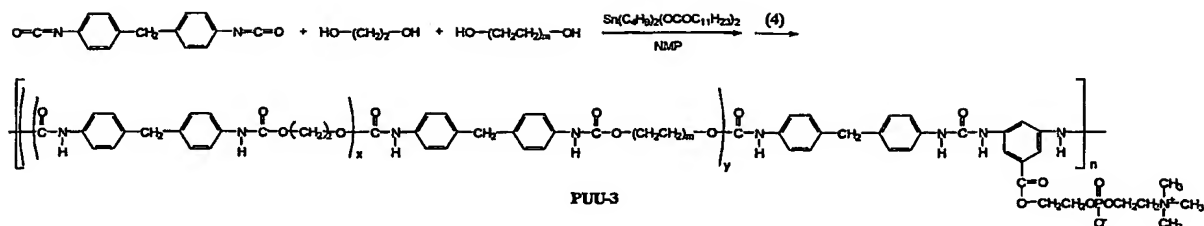
滴下し、滴下終了後、その溶液を室温で2時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を過剰なメタノールに注ぎ込むことによってポリマーを沈殿させ、ろ過後、減圧下で乾燥し、上記式PUU-2で表されるポリウレタン2.20gを白色粉末として得た。なお、その構造は下記の<sup>1</sup>H-NMRスペクトルから確認した。

5     <sup>1</sup>H-NMR,  $\delta$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 1.72 (m, -CH<sub>2</sub>-), 2.09 (s, -CH<sub>2</sub>-), 3.14 (s, N-CH<sub>3</sub>), 3.45 (m, -CH<sub>2</sub>-), 3.78 (m, -CH<sub>2</sub>-), 4.11 (m, -CH<sub>2</sub>-), 4.42 (m, -CH<sub>2</sub>-), 4.93 (m, -CH<sub>2</sub>-), 5.28 (m, -CH<sub>2</sub>-), 6.63 (m, -Ph-), 6.92 (m, -Ph-), 7.09 (m, -Ph-), 7.35 (m, -Ph-), 8.49 (s, -NH-), 9.48 (s, -NH-).

10     <sup>1</sup>H-NMR スペクトルのピーク面積比から求めたPUU-2中のホスホリルコリンユニットの含有率は5mol%であった。PUU-2の分子量をジメチルホルムアミドを溶媒としたゲルパーミエーションクロマトグラフィー（標準物質：ポリスチレン）により測定したところ、数平均分子量および重量平均分子量はそれぞれ $1.06 \times 10^4$ および $1.71 \times 10^4$ であった。示差走査熱量測定の結果、PU  
15     U-2のガラス転移温度（軟化温度）は室温から300℃の温度範囲では観測されず、また、PUU-2はPUU-1と同様な溶解性を示した。

さらに、共重合体PUU-2をジメチルホルムアミドに溶解し、溶媒キャスト法により丈夫なフィルムを作製することができた。

20     実施例15   ポリ（ウレタン-ウレア）の合成3



アルゴン雰囲気下、エチレングリコール(0.44 ml, 7.99 mmol)、4, 4' -ジフェニルメタンジイソシアナート (2.62 g, 9.59 mmol) およびジラウリン酸ジブチルスズ (0.2 ml) を三ツロフラスコ中で乾燥N-メチルピロリジノン(16 ml)に溶解し、その溶液を5 0℃にて2. 5時間攪拌した。次に、その反応溶液にポリエチレングリコール (分子量: 1,000、0.80 g, 0.799 mmol) を乾燥N-メチルピロリジノン(8 ml)に溶解させた溶液を5 0℃にてゆっくりと滴下し、滴下終了後、その溶液を5 0℃にて1時間攪拌した。その後、実施例1に示した製造方法で得られた化合物 (4) (0.30 g, 0.799 mmol)を乾燥N-メチルピロリジノン(3 ml)に溶解させた溶液をゆっくりと滴下し、滴下終了後、その溶液を5 0℃にて1 8時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を過剰なメタノールに注ぎ込むことによってポリマーを沈殿させ、ろ過後、減圧下で乾燥し、上記式PUU-3で表されるポリウレタン3.25 gを白色粉末として得た。なお、その構造は下記の<sup>1</sup>H-NMR スペクトルから確認した。

<sup>1</sup>H-NMR, δ (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 3.30 (s, N-CH<sub>3</sub>), 3.60 (m, -CH<sub>2</sub>-), 3.79 (s, -CH<sub>2</sub>-), 4.12 (m, -CH<sub>2</sub>-), 4.30 (s, -CH<sub>2</sub>-), 4.95 (m, -CH<sub>2</sub>-), 6.61 (m, -Ph-), 6.90 (m, -Ph-), 7.06 (d, -Ph-), 7.35 (d, -Ph-), 9.60 (bs, -NH-).

<sup>1</sup>H-NMR スペクトルのピーク面積比から求めたPUU-3中のホスホリルコリンユニットの含有率は7.3 mol%であった。PUU-3の分子量をジメチルホルムアミドを溶媒としたゲルパーミエーションクロマトグラフィー (標準物

質：ポリスチレン)により測定したところ、数平均分子量および重量平均分子量はそれぞれ  $3.66 \times 10^4$  および  $7.61 \times 10^4$  であった。示差走査熱量測定の結果、PUU-3のガラス転移温度(軟化温度)は室温から200℃の温度範囲では観測されず、また、PUU-3はPUU-1と同様な溶解性を示した。

- 5      さらに、共重合体PUU-3をジメチルホルムアミドに溶解し、溶媒キャスト法により丈夫なフィルムを作製することができた。

#### 試験例 ポリマー薄膜の血液接触試験

- 実施例5～15で得られたポリマーPA-1、PA-2、PA-3、PA-  
10 4、PA-5、PA-6、PA-7、PA-8、PUU-1、PUU-2、およびPUU-3をそれぞれ濃度1.5重量%となるようにジメチルホルムアミドに溶解させた溶液を作製した。これらの溶液5mlに、ポリエチレンテレフタレート(PET)基板(直径:14mm、厚さ:0.2mm)を室温で2時間浸漬し、PET基板表面に各々ポリマー薄膜を形成させた。次に、このポリマー薄膜でコーティングされたPET基板を、リン酸緩衝液(pH=7.4) 2mlに室温で24  
15 時間浸漬した後、リン酸緩衝液を抜き取り、さらにヒトの血液より採取したヒト血小板多血漿(PRP)2mlに37℃で3時間浸漬した。このような血液接触試験を行ったポリマー薄膜表面を、リン酸緩衝液(pH=7.4)にて3回洗浄後、グルタルアルデヒド水溶液(2.5重量%)で固定化しさらに蒸留水で3回洗浄  
20 した後、凍結乾燥を行った。

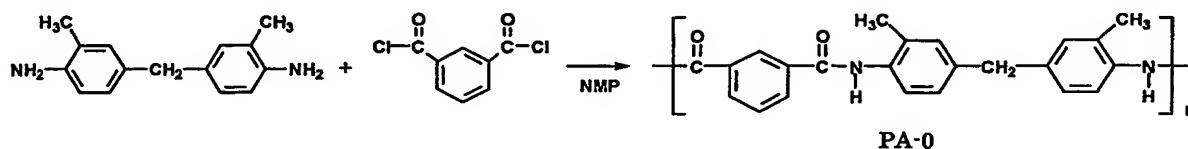
次に上述の処理を行ったポリマー薄膜の表面に金蒸着を施し、その表面を走査型電子顕微鏡を用いて観察した。その結果を図1～11に示す。

図から明らかなように、いずれのポリマー薄膜表面においても血小板やタンパク質の吸着はほとんど見られず、これらのポリマーは優れた抗血栓性、すな



わち血液適合性を示すことがわかった。

# 比較例 1 ホスホリルコリン基を有しないポリアミドの合成および血液接触試験



## <ポリアミドの合成>

アルゴン雰囲気下、4, 4'-ジアミノ-3, 3'-ジメチルジフェニルメタン (1.00 g, 4.42 mmol) およびイソフタル酸クロリド (0.901 g, 4.42 mmol) をナスフラスコ中で混合し、アセトン/ドライアイス浴で約 $-80^{\circ}\text{C}$ に冷却した後、  
 10 乾燥N-メチルピロリジノン(8.9 ml) を加え、ゆっくりと室温まで温めながら4時間反応させた。反応終了後、反応溶液を過剰なエタノールに注ぎ込むことによってポリマーを沈殿させ、ろ過後、減圧下で乾燥し、上記式PA-0で表されるポリアミド 1.54 g を白色粉末として得た。なお、その構造は下記の  $^1\text{H}$ -NMR スペクトルから確認した。

15  $^1\text{H}$ -NMR,  $\delta$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , ppm) : 2.21 (6H, s,  $-\text{CH}_3$ ), 3.90 (2H, s,  $-\text{CH}_2-$ ), 7.08 (2H, d,  $J=1.95$  Hz,  $-\text{Ph}-$ ), 7.13 (2H, s,  $-\text{Ph}-$ ), 7.28 (2H, d,  $J=1.95$  Hz,  $-\text{Ph}-$ ), 7.63 (1H, t,  $J=7.08$  Hz), 8.14 (2H, d,  $J=7.08$  Hz), 8.55 (1H, s,  $-\text{Ph}-$ ), 9.96 (2H, s,  $-\text{NH}-$ ).

PA-0の分子量をジメチルホルムアミドを溶媒としたゲルパーミエーションクロマトグラフィー (標準物質: ポリスチレン) により測定したところ、数  
 20 平均分子量および重量平均分子量はそれぞれ $1.02 \times 10^4$ および $3.12 \times 10^4$ であった。示差走査熱量測定により求めたPA-0のガラス転移温度 (軟化温度) は

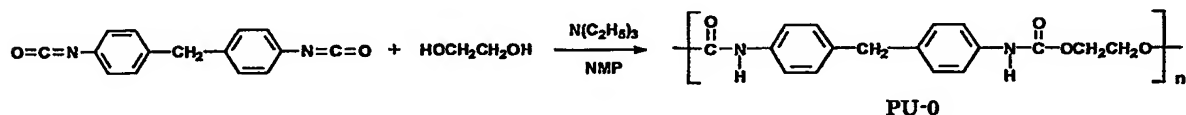
約 190°C であり、また、P A-0 は P A-1 と同様な溶解性を示した。

#### <血液接触試験>

得られたポリマー P A-0 を濃度 1.5 重量% となるようにジメチルホルムアミドに溶解させた溶液 5 ml に、ポリエチレンテレフタレート (P E T) 基板 (直径: 14 mm、厚さ: 0.2 mm) を室温で 2 時間浸漬し、P E T 基板表面にポリマー薄膜を形成させた。このポリマー薄膜でコーティングされた P E T 基板に上記試験例で述べた方法により血液接触試験を施し、ポリマー薄膜表面を走査型電子顕微鏡を用いて観察した。その結果を図 1 2 に示す。

図 1 2 から明らかなように、このポリマー P A-0 薄膜表面においては、図 1 ~ 8 に示した P A-1 ~ P A-8 薄膜表面とは異なり、多くの血小板やタンパク質の吸着が見られることがわかった。

#### 比較例 2 ホスホリルコリン基を有しないポリウレタンの合成と血液接触試験



#### <ポリウレタンの合成>

アルゴン雰囲気下、エチレングリコール (1.1 ml, 20 mmol) およびトリエチルアミン (0.3 ml) を三ツロフラスコ中で乾燥 N-メチルピロリジノン (20 ml) に溶解し、その溶液に 4, 4'-ジフェニルメタンジイソシアナート (5.0 g, 20 mmol) を乾燥 N-メチルピロリジノン (20 ml) に溶解させた溶液を室温にてゆっくりと滴下し、滴下終了後、その溶液を室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を過剰なエタノールに注ぎ込むことによってポリマーを沈殿させ、ろ過後、減圧下で乾燥し、上記式 P U-0 で表されるポリウレタン 5.33 g を白色

粉末として得た。なお、その構造は下記の  $^1\text{H}$ -NMR スペクトルから確認した。

$^1\text{H}$ -NMR,  $\delta$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , ppm) : 3.78 (2H, s,  $-\text{CH}_2-$ ), 4.29 (4H, s,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ), 7.09 (8H, d,  $J=7.81$  Hz,  $-\text{Ph}-$ ), 7.36 (8H, d,  $J=8.30$  Hz,  $-\text{Ph}-$ ), 9.63 (2H, s,  $-\text{NH}-$ ).

- 5     PU-0 の分子量をジメチルホルムアミドを溶媒としたゲルパーミエーションクロマトグラフィー (標準物質: ポリスチレン) により測定したところ、数平均分子量および重量平均分子量はそれぞれ  $5.24 \times 10^4$  および  $8.65 \times 10^4$  であった。示差走査熱量測定の結果、PU-0 のガラス転移温度 (軟化温度) は室温から  $300^\circ\text{C}$  の温度範囲では観測されず、また、PU-0 は PUU-1 と同様な  
10 溶解性を示した。

#### <血液接触試験>

- 得られたポリマー PU-0 を濃度 1.5 重量% となるようにジメチルホルムアミドに溶解させた溶液 5 ml に、ポリエチレンテレフタレート (PET) 基板 (直径: 14 mm、厚さ: 0.2 mm) を室温で 2 時間浸漬し、PET 基板表面にポリマー  
15 薄膜を形成させた。このポリマー薄膜でコーティングされた PET 基板に上記試験例で述べた方法により血液接触試験を施し、ポリマー薄膜表面を走査型電子顕微鏡を用いて観察した。その結果を図 13 に示す。

- 図 13 から明らかなように、このポリマー PU-0 薄膜表面においては、図 9~11 に示した PUU-1~PUU-3 薄膜表面とは異なり、多くの血小板  
20 やタンパク質の吸着が見られることがわかった。

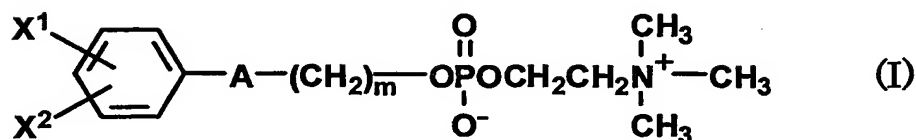
#### 産業上の利用可能性

本発明の重合体は優れた抗血栓性を有し、タンパク質などの生体成分の吸着性が低い生体適合性材料であるため、人工血管などの人工臓器や各種医療用デ

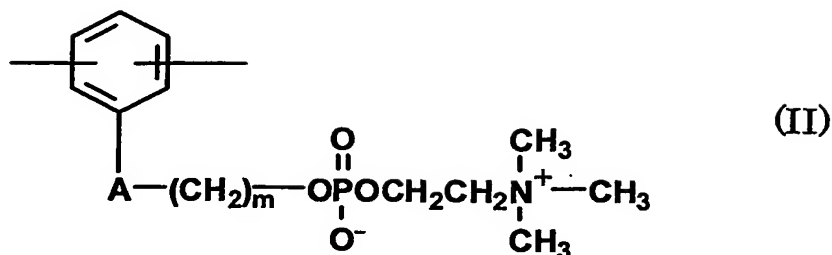
バイスの分野に有用である。

## 請 求 の 範 囲

1. 下記一般式 (I) で示される、ホスホリルコリン基を有する化合物；



- 5 式中、 $\text{X}^1$ および $\text{X}^2$ はともに、アミノ基であるかまたは $-\text{COOR}^1$ で示される基を表し、 $\text{R}^1$ は同一でも異なってもよく水素原子またはカルボキシル基の保護基を表し、 $\text{A}$ は単結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{OOC}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NR}^2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ から選ばれるいずれかの結合を表し、 $\text{R}^2$ は炭素数1～6のアルキル基を表し、 $m$ は1～12の整数を表す。
- 10 2. 前記 $\text{X}^1$ および $\text{X}^2$ がともにアミノ基であることを特徴とする特許請求の範囲第1項に記載のホスホリルコリン基を有する化合物。
3. 前記 $\text{X}^1$ および $\text{X}^2$ がともに、 $-\text{COOR}^1$ で示される基であり、かつ、 $\text{R}^1$ はともに水素原子であることを特徴とする特許請求の範囲第1項に記載のホスホリルコリン基を有する化合物。
- 15 4. 前記 $\text{X}^1$ および $\text{X}^2$ がともに、 $-\text{COOR}^1$ で示される基であり、かつ、 $\text{R}^1$ は同一でも異なってもよく、炭素数1～6のアルキル基、置換もしくは無置換のアリールメチル基、環状エーテル残基、アルキルシリル基またはアルキルフェニルシリル基のいずれかであることを特徴とする特許請求の範囲第1項に記載のホスホリルコリン基を有する化合物。
- 20 5. 下記一般式 (II) で示される、ホスホリルコリン基を有する繰り返し単位を少なくとも1モル%の量で含有し、数平均分子量が1,000以上である重合体；

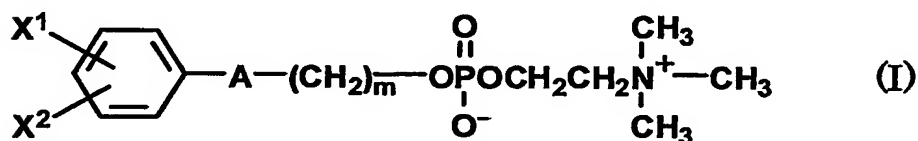


式中、Aは単結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{OOC}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NR}^2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ から選ばれるいずれかの結合を表し、 $\text{R}^2$ は炭素数1～6のアルキル基を表し、mは1～12の整数を表す。

- 5      6. 前記重合体が、その主鎖骨格にアミド結合、エステル結合、ウレタン結合、ウレア結合、イミド結合から選ばれる少なくとも1種を有することを特徴とする特許請求の範囲請求項5に記載の重合体。

7. 下記一般式(I)で示される、ホスホリルコリン基を有する化合物と、他の重合性モノマーとを、重縮合あるいは重付加反応させることを特徴とする

- 10 特許請求の範囲請求項5に記載された重合体の製造方法；



式中、 $\text{X}^1$ および $\text{X}^2$ はともに、アミノ基であるかまたは $-\text{COOR}^1$ で示される基を表し、 $\text{R}^1$ は同一でも異なってもよく水素原子またはカルボキシ基の保護基を表し、Aは単結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{OOC}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NR}^2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ から選ばれるいずれかの結合を表し、 $\text{R}^2$ は炭素数1～6のアルキル基を表し、mは1～12の整数を表す。

- 15

8. 前記他の重合性モノマーが、ジカルボン酸、ジカルボン酸誘導体、テトラカルボン酸二無水物、ジイソシアナート化合物、ジアミン化合物、ジオール化合物から選ばれる少なくとも1種であることを特徴とする特許請求の範囲

第 7 項に記載の重合体の製造方法。

1/7

図 1

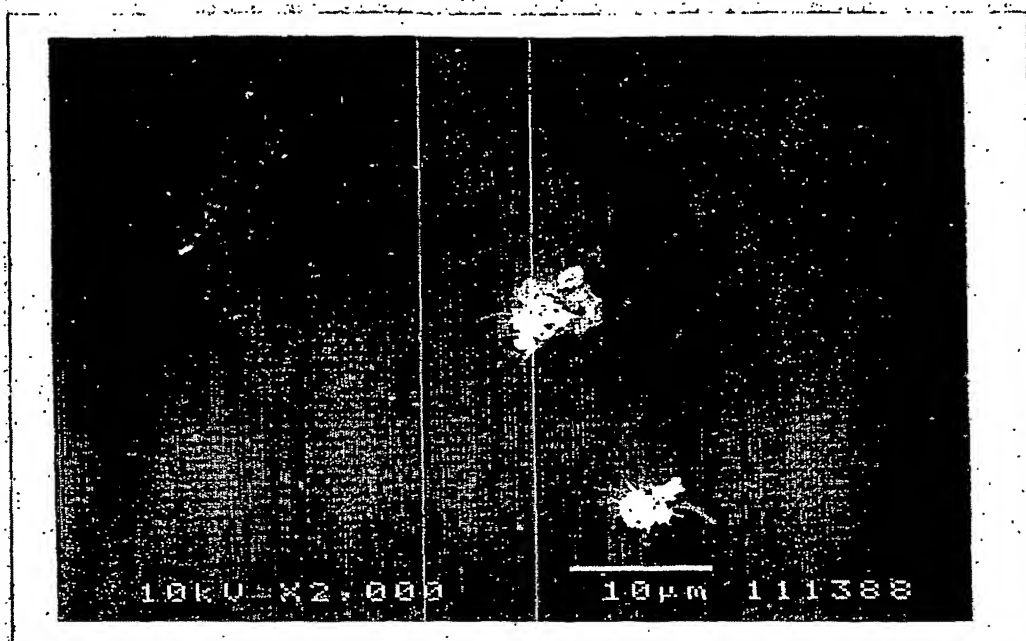
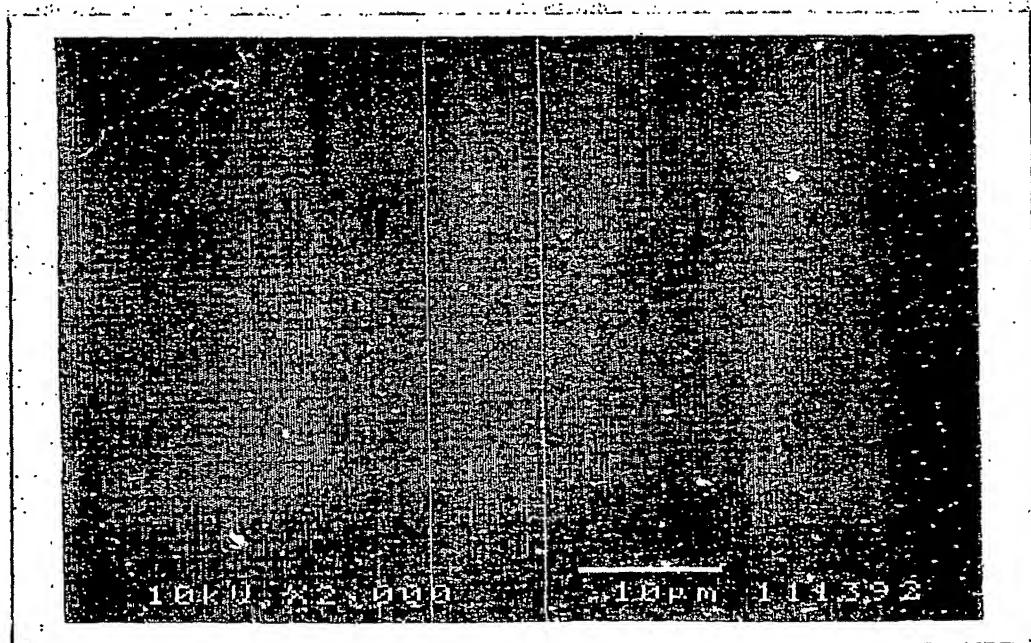


図 2





2/7

図 3

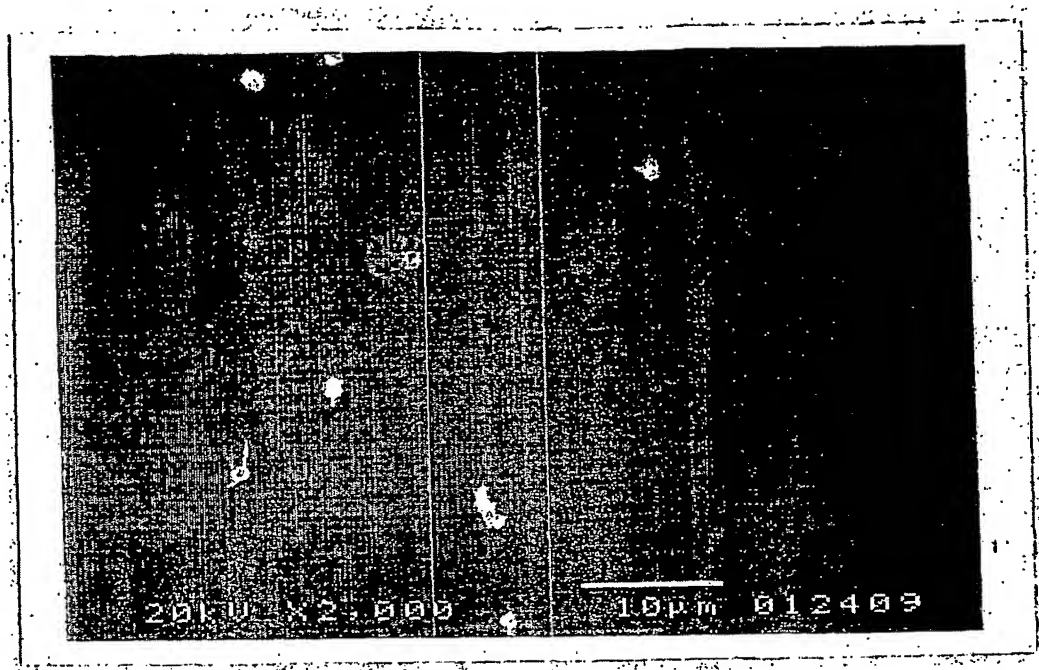


図 4

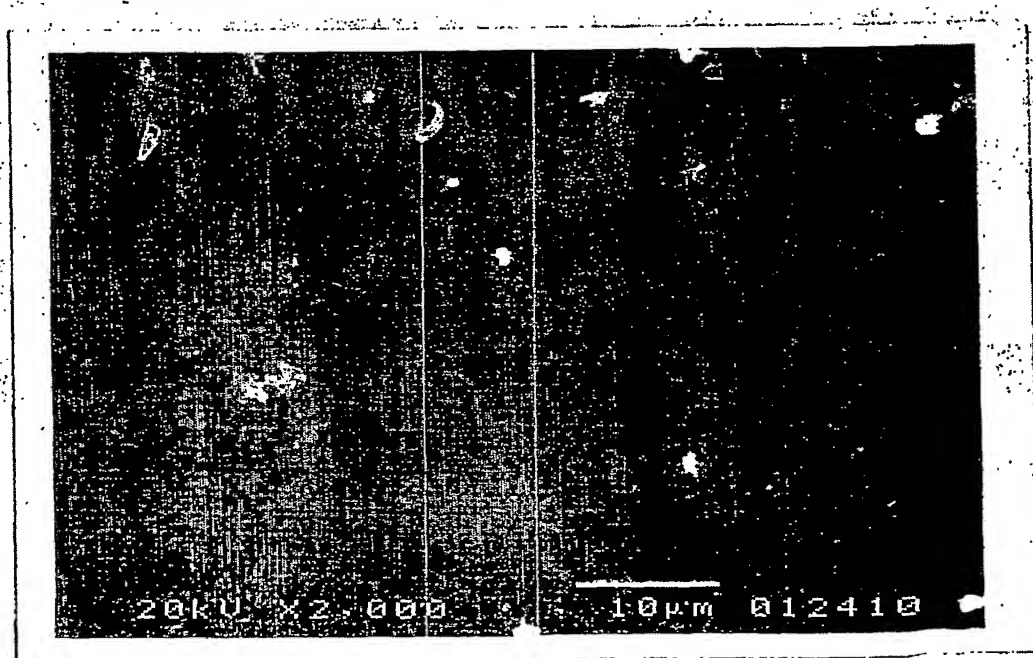


図 5

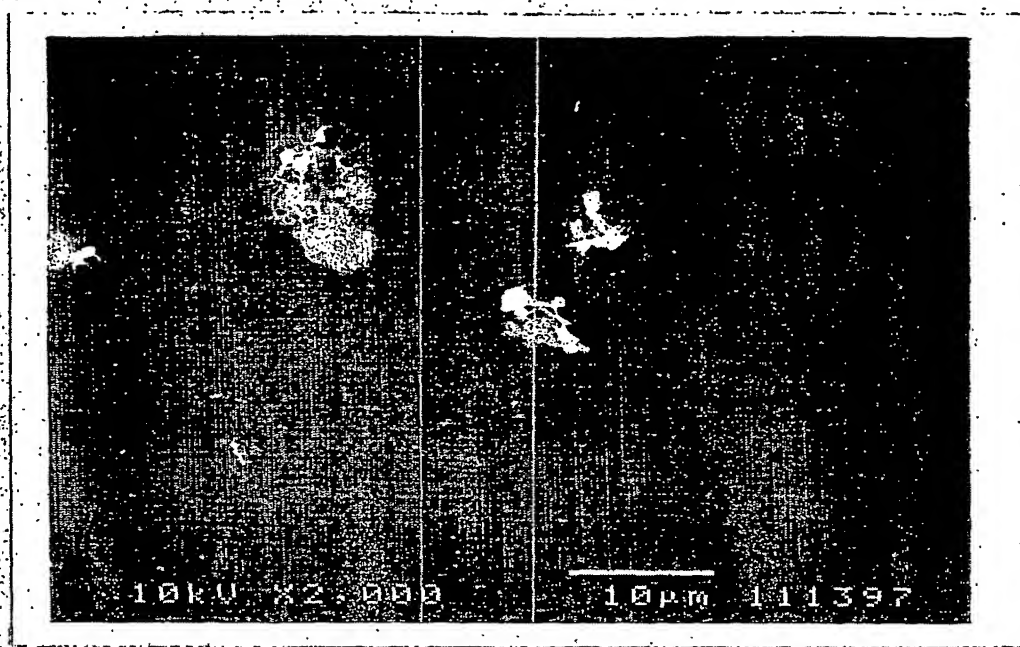
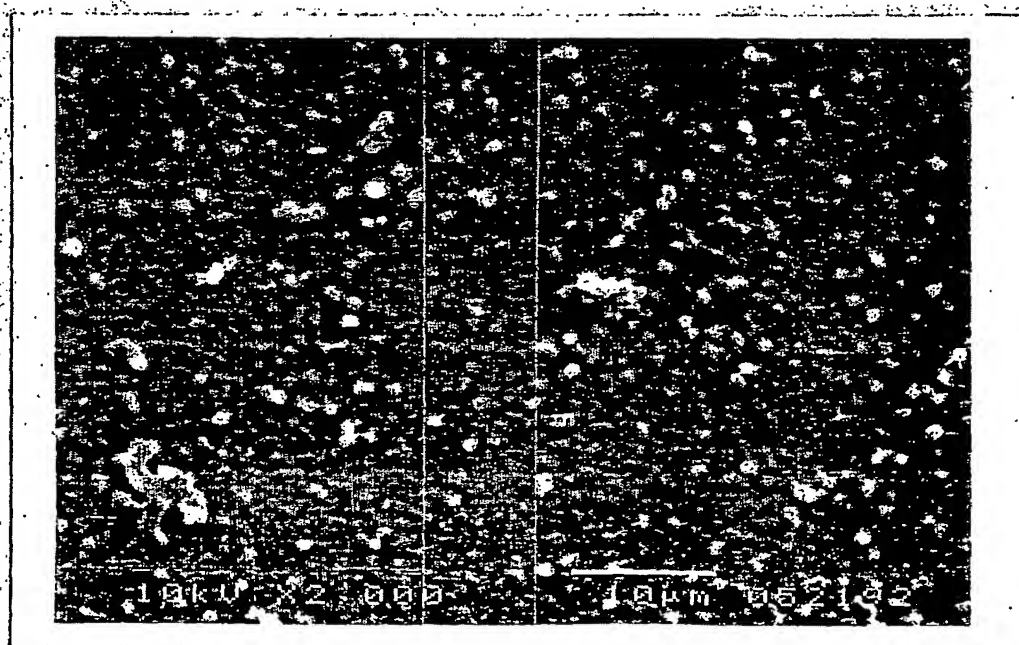


図 6



4/7

図 7

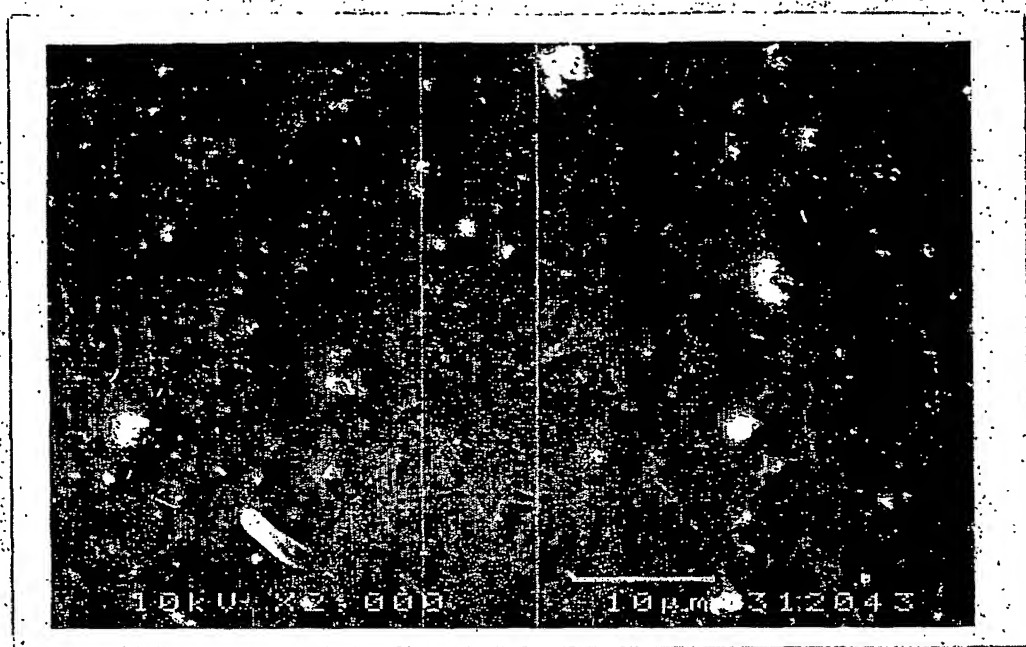
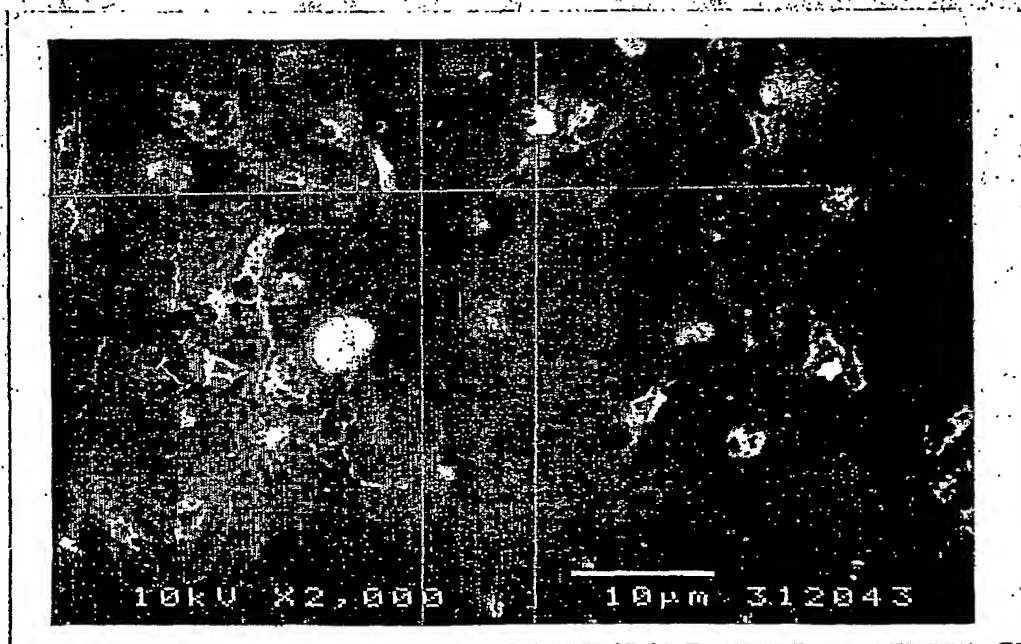


図 8



5/7

図9

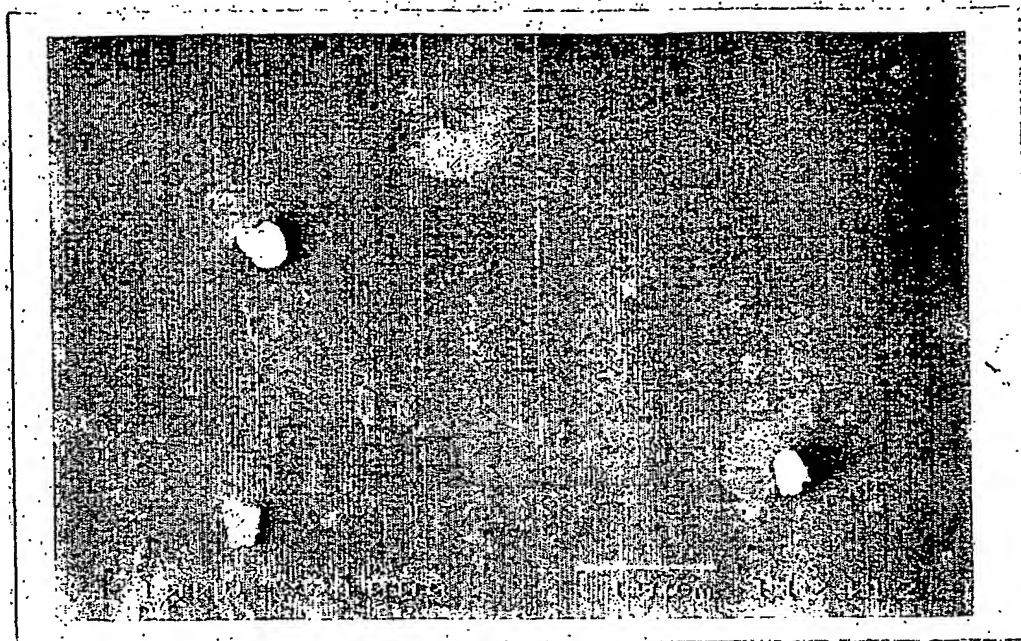
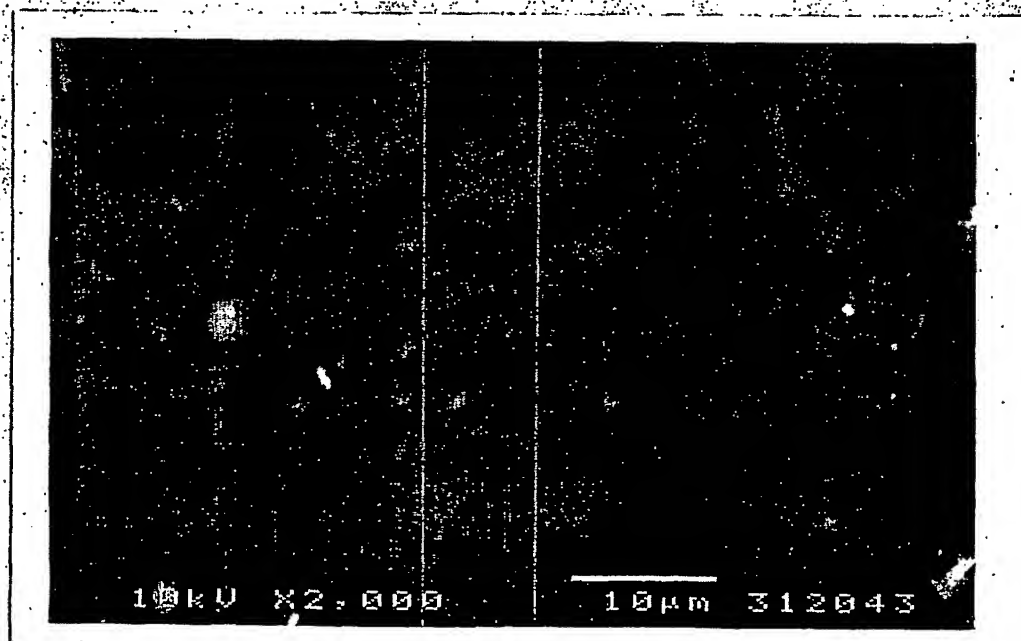


図10



6/7

図11

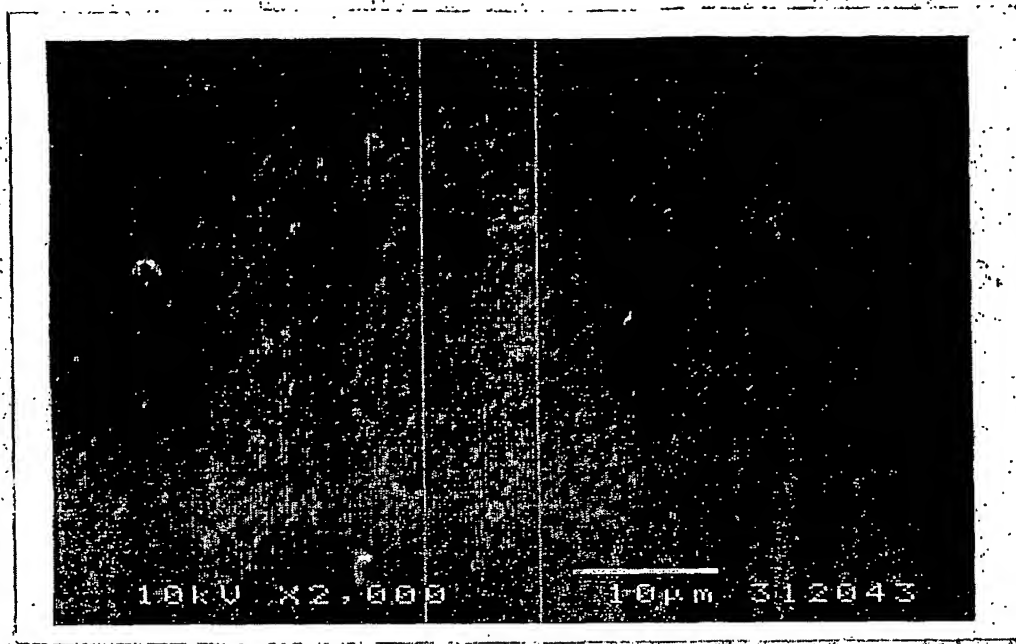
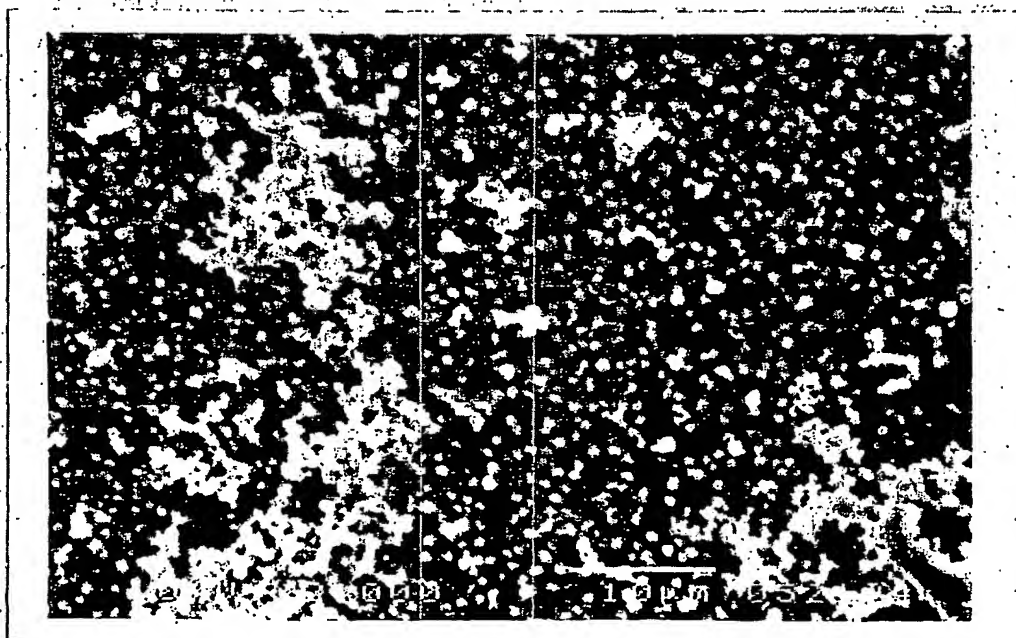
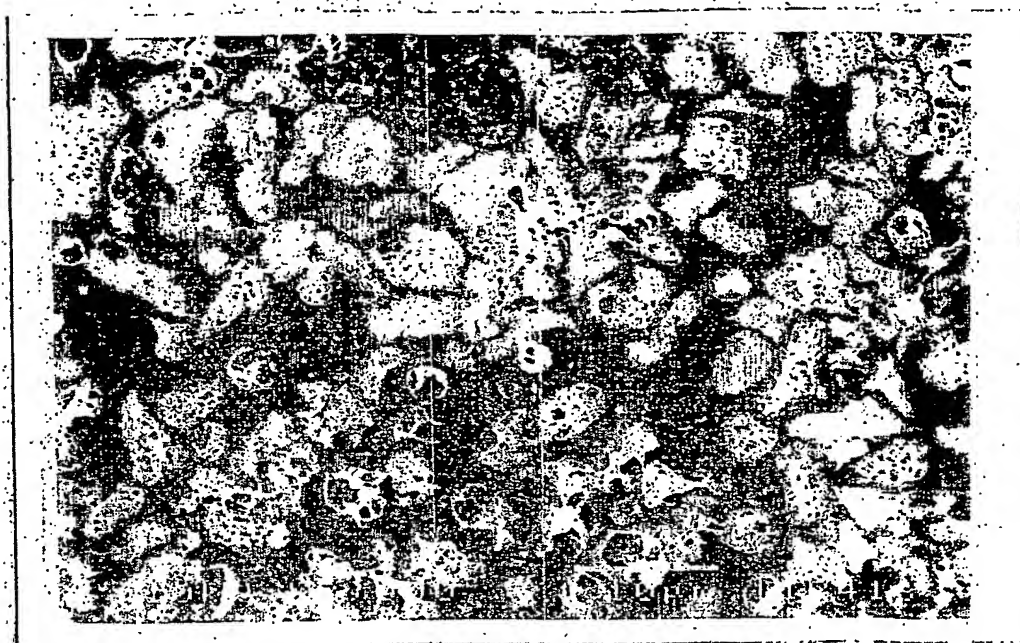


図12



7/7

図13



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/001794

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07F9/09, C08G69/42, 18/32, 63/692, 73/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07F9/09, C08G69/42, 18/32, 63/692, 73/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 574355 A1 (SANDOZ LTD.), 15 December, 1993 (15.12.93), & JP 6-73077 A & US 5516767 A	1-8
A	EP 767212 A1 (Japan Science and Technology Corp.), 09 April, 1997 (09.04.97), & JP 8-333421 A & US 6204324 B1	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
07 April, 2004 (07.04.04)

Date of mailing of the international search report  
27 April, 2004 (27.04.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> C07F9/09, C08G69/42, 18/32, 63/692, 73/10

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> C07F9/09, C08G69/42, 18/32, 63/692, 73/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP 574355 A1 (SANDOZ LTD.) 1993. 12. 15 & JP 6-73077 A & US 5516767 A	1-8
A	EP 767212 A1 (Japan Science and Technology Corporation) 1997. 04. 09 & JP 8-333421 A & US 6204324 B1	1-8

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07. 04. 2004

国際調査報告の発送日

27. 4. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

本堂裕司

4H

9049

電話番号 03-3581-1101 内線 3443